

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1897-98. — N° 407.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE

PHARMACODYNAMIE COMPARÉE

SUR

LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Avril 1898

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis GUINARD

Né le 45 Août 1864, à Saint-Étienne (Loire).

Lauréat de l'Institut (Prix de Physiologie thérapeutique),

Chef des travaux de Physiologie,

Chargé du Cours de Thérapeutique générale à l'Ecole nationale Vétérinaire,

Chef des travaux du Laboratoire de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
de l'Université de Lyon,

Membre de la Société nationale de Médecine et de la Société des Sciences médicales de Lyon.

Secrétaire général adjoint de la Société d'Anthropologie de Lyon.



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Avril 1898

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1897-98. — N° 107.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE
PHARMACODYNAMIE COMPARÉE
SUR
LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Avril 1898

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis GUINARD

Né le 45 Août 1864, à Saint-Étienne (Loire).

Lauréat de l'Institut (Prix de Physiologie thérapeutique),

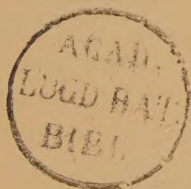
Chef des travaux de Physiologie,

Chargé du Cours de Thérapeutique générale à l'Ecole nationale Vétérinaire,

Chef des travaux du Laboratoire de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
de l'Université de Lyon,

Secrétaire général adjoint de la Société d'Anthropologie de Lyon,

Membre de la Société nationale de Médecine et de la Société des Sciences médicales de Lyon.



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Avril 1898

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN,
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. LÉPINE.
	BONDET.
Cliniques chirurgicales.	OLLIER.
	PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique.	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales.	PIERRET.
Physique médicale.	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique.	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie.	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique.	FLORENCE.
Zoologie et Anatomie comparée.	LORTET.
Anatomie.	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.	RENAUT.
Physiologie.	MORAT.
Pathologie interne.	TEISSIER.
Pathologie externe.	AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales.	MAYET.
Anatomie pathologique.	TRIPPIER.
Médecine opératoire.	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée.	ARLOING.
Médecine légale.	LACASSAGNE.
Hygiène.	BARD.
Thérapeutique.	SOULIER.
Pharmacie.	CROLAS.

PROFESSEURS ADJOINTS

Clinique des Maladies des Femmes.	LAROYENNE.
---	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	WEILL agrégé
Accouchements.	POLLOSSON (A.) —
Botanique.	BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
CHANDELUX.	POLLOSSON (A.)	BOYER.	BARRAL.
BEAUVISAGE.	ROCHET.	VALLAS.	MOREAU.
CONDAMIN.	ROLLET.	SIRAUD.	CAUSSE, chargé des
COURMONT.	ROQUE.	DURAND.	fonctions d'agrégé.
DEVIC.	ROUX.	DOYON.	BORDIER —
GANGOLPHE.	COLLET.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. ARLOING, Président ; M. TEISSIER, Assesseur ;

MM. BOYER et COURMONT, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Depuis que j'ai eu le bonheur d'être attaché au Laboratoire de M. le professeur Arloing, comme Chef des travaux et Suppléant d'une partie de son enseignement, à l'Ecole vétérinaire, j'ai senti, de jour en jour, s'accroître la grande affection que j'ai pour lui; aussi est-ce, d'abord, à l'expression très respectueuse d'un sentiment d'attachement sincère et d'un dévouement sans bornes, à mon cher et excellent Maître, que je tiens à consacrer les premières lignes de ces pages. — D'autre part, le grand profit que j'ai tiré de son enseignement et de son autorité scientifique a augmenté encore ma dette de reconnaissance envers lui, en me faisant aussi apprécier, très hautement, l'honneur que j'ai d'appartenir à son Ecole et de compter au nombre de ses élèves.

C'est sous les auspices de son nom que je désire mettre ce travail, qui a été fait tout entier dans son laboratoire.

A M. A. Chauveau, membre de l'Institut, je dédie également cette thèse, en témoignage de profonde admiration, pour le savant, et de vive gratitude, pour l'intérêt tout particulier qu'il a bien voulu me manifester en maintes circonstances.

J'ai trouvé un tel attrait dans l'accueil, essentiellement bienveillant et plein de bonté, que M. le professeur J. Teissier m'a accordé, dès le début de mes études médicales, que j'ai eu bientôt, de ce côté, un second Maître, dont les enseignements m'ont été très précieux et que je remercie, respectueusement, du titre d'ami dont il a bien voulu m'honorer lui-même. La reconnaissance que j'ai, pour la sollicitude avec laquelle M. Teissier a suivi, dirigé et pris part à certains de mes travaux, est de celles qui se transforment et se traduisent aussi par une affection sans limites. Je le prie d'en accepter l'hommage.

Mes remerciements doivent s'adresser encore à M. le professeur H. Soulier, qui m'a fait l'honneur de m'agréer comme Chef des travaux de son Laboratoire, à la Faculté de médecine, et, envers lequel j'ai ainsi contracté une dette de reconnaissance, que je m'efforcerai d'acquitter avec tout le dévouement, dont je lui offre maintenant la respectueuse assurance.

Je ne dois pas oublier non plus M. le professeur Margottet, recteur de l'Université de Lille, à qui je suis redevable d'un souvenir reconnaissant et affectueux, d'autant plus ineffaçable qu'il est étroitement lié au début de mes études médicales.

Aux professeurs et agrégés de la Faculté de médecine de Lyon, qui m'ont manifesté tant de bienveillance, j'exprime aussi mes plus respectueux hommages et mes plus vifs remerciements.

A mes Maîtres et Collègues de l'Ecole vétérinaire, à M. le professeur Galtier, en particulier, qui m'a donné tant de preuves d'attachement, j'adresse une grande part de mes sentiments de profonde sympathie et de dévouement affectueux.

Enfin, à mes amis, à tous ceux en qui j'ai trouvé toutes les ressources précieuses et encourageantes que peuvent fournir le cœur et l'affection vraie, je veux consacrer encore et toujours une large place dans mes souvenirs. — Si je ne les cite pas nominalemt, je les prie de vouloir bien se retrouver dans ces lignes et d'y voir, chacun en particulier, l'expression de la sincérité des sentiments que je voudrais pouvoir leur exprimer beaucoup plus longuement.

AVANT-PROPOS

Il est certain que la première impression, que va produire notre travail, trouvera son élément principal dans les dimensions mêmes du volume ; aussi éprouvons-nous, dès le début, un désir bien naturel de nous justifier et d'aller au-devant de l'accusation, qu'on pourrait nous adresser, d'avoir cherché à agrandir le « monument ».

Nous ferons remarquer, d'abord, que la plus large place est prise par un exposé détaillé de faits expérimentaux assez nombreux, qui, pour une même démonstration, sont, parfois, répétés et multipliés, de telle sorte que, de ce chef, on pourra probablement nous objecter encore qu'il eût été plus simple d'en réduire le nombre et de condenser les détails.

Assurément, et peut-être eussions-nous ainsi fait, si nous n'avions pas obéi à un sentiment que tous ceux qui cherchent éprouvent instinctivement, quand ils se trouvent en présence de faits nouveaux ou d'un travail de mise au point et de vérification, se rapportant à des questions controversées et mal connues.

Combien on est heureux et quel temps précieux l'on gagne quand, se reportant à la source, on voit, très

exactement, dans quelles conditions ces faits ont été observés; quelles sont les particularités qui ont accompagné les expériences; sur quoi l'auteur s'est basé pour affirmer sa découverte et ses conclusions.

Un détail peut renfermer, en lui, toute une explication; il peut éclaircir un point obscur, répondre à une objection et éviter des recherches de contrôles stériles ou inutiles, si elles ne sont pas faites dans des conditions en tous points identiques.

D'ailleurs, ces recherches de contrôle elles-mêmes, se trouvant dans la répétition de l'expérience, nous n'avons pas reculé, quand la chose nous a paru opportune, devant la nécessité et l'utilité d'affirmer par le nombre.

Songeant seulement à ceux que le sujet d'étude que nous avons abordé peut intéresser, nous avons voulu les faire profiter du long travail que nous avons entrepris, en leur mettant tous documents en main, pour leur permettre de se renseigner, comme nous nous sommes instruit et renseigné nous-même, en demandant, à l'expérimentation, de nombreuses réponses aux questions que nous voulions résoudre.

Voilà surtout pourquoi notre travail est un peu volumineux.

Nous avons cependant compris qu'il serait fâcheux de rendre obligatoire la lecture de séries d'expériences, en ne faisant pas connaître, très explicitement, le ou les faits qu'elles expriment; aussi, avons-nous presque toujours placé, à la suite de chaque série, des résumés sommaires et des interprétations pouvant aider à l'isolement des conclusions.

Assurément, dans nos interprétations, nous n'avons pas la prétention d'être en communauté d'idées avec tout le monde, mais ce que nous pouvons garantir, cependant, c'est l'exactitude scrupuleuse, au moins dans les conditions où nous les avons obtenus, des résultats expérimentaux qui ont servi de base aux opinions et conclusions que nous avons émises.

Nous nous sommes efforcé, autant que possible, de rendre à chacun ce qui lui appartient, et si la place ne nous a pas permis de citer, à propos de chaque problème soulevé, tous les travaux qui ont été faits, nous avons parlé des principaux et classé les autres dans un index bibliographique final.

Nous nous hâtons, du reste, de reconnaître, immédiatement, que nos recherches sur l'apomorphine étaient considérablement simplifiées, par la collaboration qu'a bien voulu nous accorder notre excellent ami, M. le professeur agrégé J. Boyer, avec lequel nous avons publié, en 1894, un mémoire préliminaire sur ce médicament. De plus, pour la traduction des ouvrages étrangers et l'établissement de notre bibliographie, nous avons trouvé en notre cousin, Elie Cartan, ancien élève de l'École normale supérieure et Maître de conférences à la Faculté des sciences, un très précieux et dévoué collaborateur.

Il se peut, cependant, qu'au milieu de la quantité vraiment énorme de travaux publiés sur la morphine, quelques notes ou mémoires, se rapportant aux sujets que nous avons traités, nous aient échappé; nous avons tout fait pour éviter cela et nous nous défendons de toute partialité ou parti pris, dans le choix de nos citations.

Nos erreurs, si nous en avons commis, sont involontaires, car nous éprouvons une satisfaction réelle à rappeler les efforts de nos devanciers et les travaux qu'ils ont publiés.

Toutes les fois que nous avons constaté qu'un fait, ressortant de nos expériences, avait été signalé ou étudié, notre satisfaction en a été aussi complète, car ne nous sentant pas isolé, nous avons mis, à le défendre et à le soutenir, une ardeur et une confiance plus grandes, et d'autant mieux qu'il pouvait être, d'autre part, discuté ou mal compris.

La grande et opulente forêt de la Science, qu'explore actuellement un nombre considérable de pionniers, est ouverte à tous ; chacun doit y travailler, non pour son propre compte, mais dans l'intérêt général. Aussi, toute découverte nouvelle, quelle qu'elle soit et d'où qu'elle vienne, ne devrait pas être considérée comme appartenant à un homme et à une Ecole, mais à la Science elle-même, à qui incombe alors le devoir de ne pas oublier les noms de ceux qui l'ont utilement servie.

Nous admettons fort bien les questions de priorité, quand elles ont pour but, *en rappelant qu'une vérité avait été déjà signalée*, d'augmenter le nombre de faits acquis sur lesquels on peut solidement l'établir : mais, au fond, quel intérêt ont-elles quand elles servent uniquement une personnalité.

Il faut bien avouer que c'est un peu le mal qui sévit maintenant et qui fait que, trop souvent, dans une controverse scientifique, il y a plutôt deux adversaires, qui

se disputent une idée, que deux Écoles ou deux hommes animés seulement du désir de concourir à la découverte d'une vérité.

La lutte pour le succès tend de plus en plus à renverser l'ordre naturel des choses et, au lieu de voir des intelligences dont les efforts s'associent pour exhausser le piédestal de la Science, on voit quelquefois des chercheurs qui empilent les secrets que celle-ci veut bien leur livrer, pour construire un édifice à leur usage et s'élever sur un faite, dont ils gardent ensuite jalousement les abords.

Bien heureux quand on ne voit pas, de parti pris ou inconsciemment, négliger des faits utiles, pour mettre en leur place d'autres faits moins nombreux et moins importants, mais de source plus sympathique.

Et pourtant, que de richesses on accumulerait, dans le trésor commun, si l'on s'en tenait au seul désir d'additionner tout ce que l'on connaît, ou peut connaître, et tout ce qui doit concourir à un éclaircissement utile à la Science.

Aussi, modifiant une phrase du professeur Mathias Duval — que nous avons beaucoup méditée — nous dirons avec lui : Qu'importe qu'un nom soit plus ou moins attaché à l'histoire d'une idée ou d'un fait nouveau ; l'essentiel c'est l'extension et le succès rapide de cette idée, si elle doit contribuer à la découverte de la vérité scientifique.

Ce que nous exprimons là est le sentiment vrai, bien sincère et très arrêté, qui nous a servi de guide dans tout ce que nous avons fait. Nous avons puisé nos enseignements partout où nous avons pu les trouver, et, si

nous en avons négligé d'importants, c'est très involontairement.

Nous nous déclarons, de plus, un convaincu de la Pharmacodynamie, un ardent apôtre de la foi en la Thérapeutique expérimentale, dans laquelle nous voyons tout l'avenir du progrès de l'art de guérir.

Très loin de comprendre la négligence et le presque dédain dans lesquels on laisse parfois la Physiologie, nous restons fidèle aux principes de Bernard, et voyons, en elle, la seule et unique base de la Pathologie générale et de la Thérapeutique générale.

Au-dessus et dérivant de la connaissance des manifestations de la vie et de la santé, nous plaçons la connaissance des manifestations morbides et celle des manifestations médicamenteuses ; rameaux d'un même tronc qui, d'abord isolés et indépendants, convergent ensuite l'un vers l'autre, et finalement aboutissent, sur le terrain clinique, au groupe de connaissances indissolublement unies, qui constitue la pathologie et la thérapeutique spéciales.

Malgré les sceptiques, et il y en a beaucoup, en dépit de ceux qui plaisantent agréablement sur la médecine et la thérapeutique et qui, surtout lorsqu'ils n'ont pas besoin de leur concours, déclarent que les malades guériraient plus vite s'ils n'avaient personne pour les droguer, nous avons confiance aux médicaments et croyons absolument à leur efficacité.

Nous ne pouvons pas croire, malgré certaines apparences, que le médecin n'a qu'à faire de bons diagnostics et que toute sa valeur réside dans l'art d'examiner un malade et de nous apprendre de quoi il

souffre ou de quoi il meurt. C'est peut-être là-dessus que, dans certaines circonstances, on se base essentiellement pour le classer parmi les autres, mais, en pratique, c'est sur le résultat utilitaire de son diagnostic qu'il est surtout jugé.

Or que peut-il faire, avec conviction, s'il n'a pas une confiance entière dans ce qu'il ordonne, et s'il ne croit pas pleinement à l'influence heureuse du médicament sur la maladie, ses causes ou ses manifestations.

Chose curieuse, tout le monde admet parfaitement la modification des fonctions normales, par un principe actif; on admet — quelquefois plus volontiers, — la modification toxique, et l'on voit encore des esprits qui ont des doutes sur la modification, d'une fonction troublée, par les agents thérapeutiques.

Peut-être les progrès considérables de la chirurgie ont-ils contribué, pour une bonne part, à nous rendre plus difficiles et plus sévères à l'égard de la thérapeutique médicale : cependant, on ne pourrait prétendre que celle-ci ne s'est pas efforcée de réaliser, de son côté, tous perfectionnements possibles. Elle a même, à notre avis, dans ses louables efforts, dépassé le but, en encombrant la science d'une multitude de médicaments nouveaux, qui ont eu l'inconvénient de faire oublier que, parmi les anciens, et parmi les vieilles médications surtout, il y en a qui ont, depuis longtemps, fait leurs preuves et qui ne demandent qu'à être mieux étudiées, soit au laboratoire soit à la clinique.

Le médicament est une arme précieuse, un instrument souvent admirable, mais dont l'emploi est diffi-

cile, car, dans la production de ses effets, il se dirige seul, subissant les multiples influences de ses affinités électives, d'abord, puis de l'espèce, de la race, de l'âge, de l'individualité, des conditions pathologiques, du moment de l'administration, etc.

Cependant, on peut diriger une action médicamenteuse, et on le fera d'autant mieux qu'on connaîtra plus complètement sa nature, sa cause première, ses effets primitifs et toutes leurs conséquences. On tirera des agents de la thérapeutique un bénéfice d'autant plus grand qu'on sera mieux fixé sur les manifestations qu'ils produisent, sur l'organisme en santé, et que rien, des modifications physiologiques qu'ils peuvent provoquer sur un organe ou une fonction, ne sera laissé au hasard d'un usage empirique et non justifié par le contrôle expérimental.

C'est avec cette conviction, que nous avons consacré une grande partie de notre temps à des recherches expérimentales de pharmacodynamie comparée, et que nous avons abordé l'étude de l'apomorphine et de certains points relatifs à la physiologie du morphinisme.

Les moyens d'étude nombreux, dont on dispose dans une École vétérinaire, et les ressources précieuses du Laboratoire de physiologie nous ont été d'un secours puissant, que nous aurions trouvé difficilement ailleurs et à qui nous nous empressons d'attribuer le mérite de ce que nous avons pu faire.

Divinum opus est sedare dolorem, a dit Hippocrate, et, dans cette grande œuvre de l'atténuation de la souffrance, dont la réalisation a été poursuivie par les mé-

decins de toutes les époques, chacun sait, maintenant, quelle part considérable doit être accordée à l'opium.

Son alcaloïde principal, la morphine, a également, à son actif, un passé déjà riche en bons services rendus, et l'importance du but à atteindre, par son administration, justifie l'intérêt que beaucoup d'auteurs, avant nous, lui ont unanimement accordé.

Sur son étude pharmacodynamique et clinique, il y avait donc beaucoup de fait, mais il y avait aussi et il y a encore beaucoup à faire, car plus nous avons avancé, dans nos recherches expérimentales, mieux nous avons compris combien Cl. Bernard avait raison, quand il disait :

« L'action de la morphine est une des questions les plus dignes de l'étude des physiologistes et des médecins. »

(Leçons sur les anesthésiques et l'asphyxie, page 217.)

ERRATA

- Page 31, ligne 1, *au lieu de* : influences médullaires, *lire* : influences bulbo-médullaires.
- 49, — 24, — influence directe de cet alcaloïde, *lire* : influence soporifique de cet alcaloïde.
- 51, — 29, — 2 grammes à 3 grammes, *lire* : 2 centigrammes à 3 centigrammes.
- 72, — 9, — influences médullaires, *lire* : influences bulbo-médullaires.
- 99, Exp. XIX, — essayé déjà le 5 avril, *lire* : essayé déjà le 5 août.
- 189, ligne 27 — d'une façon sensiblement progressive, *lire* : d'une façon insensiblement progressive.
- 235, Exp. LXXVI, ligne 5, *au lieu de* : la tête est agitée, *lire* : la bête est agitée.
- 236, — LXXVIII — 2, *au lieu de* : chlorhydrate d'apomorphine amorphe, *lire* : chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.
- 267, ligne 13, *au lieu de* : Hartenack, *lire* : Harnack.
- 272, — 19, — Bordier et Coyne, *lire* : Budin et Coyne.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE PHARMACODYNAMIE COMPARÉE
SUR
LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

PRÉLIMINAIRES

I. LA MORPHINE

La morphine, le premier alcaloïde qui ait été découvert et isolé, est également un de ceux qui ont le plus intéressé les physiologistes et les thérapeutes ; aussi, les travaux qui ont été publiés à son sujet, à des points de vue divers, sont-ils fort nombreux.

Avant qu'elle soit complètement isolée, Boyle avait remarqué qu'en précipitant la solution d'opium par le carbonate de soude et reprenant par l'alcool on obtenait un extrait plus actif. Derosne, en 1802, et Seguin, en 1804, parviennent aussi à obtenir le principal alcaloïde de l'opium, mais n'en font qu'une étude très imparfaite.

C'est en 1817 que Sertuerner publia le résultat de ses recherches sur l'opium, dont il a extrait la morphine cristallisée, en indiquant de plus le caractère nettement basique de ce nouveau corps.

Voici d'ailleurs, à son sujet, comment il s'exprime :

« Ces cristaux, lavés à plusieurs reprises, sont la morphine, la partie efficace de l'opium. C'est une base alcaline, substance très singulière, qui semble se rapprocher de l'ammoniaque. »

Après avoir isolé la morphine, Sertuerner avait aussi commencé l'étude de ses effets physiologiques sur lui-même et sur les gens de son entourage, prétendant que les expériences sur les animaux ne donnent pas des résultats exacts.

Il avait signalé ses propriétés soporifiques et indiqué très explicitement, dans son mémoire, la part importante qui revient à la morphine dans les principaux effets de l'opium ; mais son travail, fort incomplet, n'a actuellement qu'un intérêt historique qui méritait cependant d'être rappelé, car c'est le premier en date.

Depuis, le haut intérêt qui s'attache à un agent dont l'usage est si courant et qui, soit à l'état d'opium, soit à l'état de morphine, tombe dans le domaine de la physiologie, de la médecine, de l'hygiène, de l'anthropologie, de la démographie, voire même de la psychologie, a suscité l'apparition d'un nombre considérable de travaux qui pourrait faire croire que tout a été dit à son sujet.

Il suffit cependant de lire quelques mémoires relatifs, par exemple, à l'action de la morphine sur certaines fonctions pour voir qu'il n'en est rien et que tous les auteurs ne sont pas d'accord dans l'interprétation de ses effets.

Nous avons étudié cet alcaloïde au laboratoire, en généralisant les expériences à un grand nombre

d'animaux et surtout en les poursuivant sur des animaux d'espèces différentes ; nous avons, à l'aide de procédés d'investigation variés, porté tout particulièrement notre attention sur certaines modifications fonctionnelles peu ou mal connues, multipliant les essais autant que possible, et c'est ainsi que nous nous sommes bien convaincu qu'il y avait encore beaucoup à apprendre sur la physiologie comparée de la morphine. Pas un des médicaments que nous avons pu soumettre jusqu'à présent au contrôle de l'expérimentation ne s'est offert à nous avec des effets aussi variés ; nous n'en connaissons pas qui, au point de vue de leur action sur les différentes espèces, offrent autant de particularités intéressantes à signaler.

Comme au point de vue physico-chimique cet alcaloïde est depuis longtemps parfaitement connu et décrit et que nous n'avons rien de spécial à ajouter, nous laisserons de côté cette partie de son étude.

Il n'en sera pas de même pour l'apomorphine dont nous nous proposons également de faire l'histoire, en la comparant souvent à la morphine d'où elle dérive.

II. L'APOMORPHINE ET SES SELS

Caractères physico-chimiques. Découverte et préparation de l'apomorphine. — L'apomorphine a été découverte bien longtemps avant son introduction en thérapeutique, car déjà, en 1845, le chimiste Arppe ¹

¹ *Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie*, t. LV, 1845.

l'avait préparée en chauffant la morphine avec l'acide sulfurique. Laurent et Gerhardt, en 1848, l'obtiennent à leur tour, mais ne s'occupent pas de ses propriétés.

En étudiant l'action de l'acide chlorhydrique sur la morphine, Mathiessen et Wrigth¹, en 1870, retrouvent le même corps et lui donnent le nom d'*apomorphine* sous lequel il est maintenant connu. Ces deux savants eurent de plus l'idée de rechercher ses propriétés physiologiques et, les premiers, attirèrent l'attention sur les remarquables effets émétiques qu'il possède.

A partir de ce moment, un grand nombre d'auteurs se sont occupés de l'apomorphine, et l'année 1874, notamment, se signale par l'abondance de notes et de travaux se rapportant aux propriétés et à l'utilisation possible de ce corps en thérapeutique. Nous aurons l'occasion d'en citer un grand nombre.

La formule de préparation de l'apomorphine a été indiquée par Mathiessen et se résume en ceci :

Dans des tubes scellés, on chauffe pendant deux ou trois heures, vers 140 degrés, de la morphine en présence d'un excès d'acide chlorhydrique; le contenu des tubes est neutralisé ensuite par le bicarbonate de soude et on voit se former un précipité qu'on reprend par l'éther ou le chloroforme, qui ne dissolvent que l'apomorphine et laissent la morphine non transformée comme résidu.

Le nouveau corps obtenu diffère de la morphine, d'où il provient, par un équivalent d'eau (H^2O) en moins et

¹ Mathiessen et Wrigth, *Proceedings of the Royal Society*, t. XVII, et *Liebig's Annalen*, t. VII, 1870.

répond à la formule $C^{17}H^{17}AzO^2$, ou mieux $C^{34}H^{34}Az^2O^4$. C'est une substance qui se présente sous la forme d'une poudre amorphe, brunâtre ou grisâtre, peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, donnant avec les acides, l'acide chlorhydrique notamment, des sels qui sont beaucoup plus employés.

Le chlorhydrate d'apomorphine est, en effet, la préparation à laquelle on s'adresse habituellement. Il est obtenu bien simplement en ajoutant quelques gouttes d'acide à la solution mère d'apomorphine et en faisant cristalliser.

Sa formule est alors $C^{17}H^{17}AzO^2$, HCl.

Des chlorhydrates d'apomorphine. — Le chlorhydrate d'apomorphine, dit Dujardin-Beaumetz, a l'aspect d'une poussière cristalline, légèrement grisâtre, dont la pureté est en rapport avec son *degré de cristallisation* et sa blancheur.

Quelques auteurs insistent encore sur ce caractère tiré de la forme cristalline, mais ils ne sont pas nombreux et, à part la question de pureté, ils ne semblent pas avoir saisi tout l'intérêt de cette base de différenciation.

Pétresco déclare se servir d'une apomorphine *cristalline* et pure, mais n'ajoute rien de plus.

Bourgeois et Routy reconnaissent simplement que la structure cristalline du sel employé est une garantie et une qualité à rechercher.

Dusch ordonne et se sert exclusivement du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé de Merck. Quant à Prévost, il reconnaît parfaitement que les différentes

préparations d'apomorphine sont variables ; mais il ne donne pas les caractères qui les différencient et déclare seulement s'être servi d'une apomorphine de Duvernoy, de Stuttgart, sans dire si elle était cristalline ou amorphe.

Comme son maître Dusch, Jurasz se sert du chlorhydrate cristallisé de Merck, mais il ajoute que, comme expectorant, on peut avoir recours au sel amorphe qui est moins actif mais coûte moins cher.

Dabadie fait remarquer que le chlorhydrate d'apomorphine fourni par le commerce ne présente pas trace de structure cristalline, ce en quoi il se trompe, car cette variété est très bien préparée.

Déjà, dans une revue critique que nous avons publiée en 1894, avec notre excellent ami, M. le professeur agrégé J. Boyer, nous avons annoncé que nos recherches expérimentales nous ont appris qu'il y a lieu d'ajouter une grande importance à l'état physique et aux réactions chimiques du chlorhydrate d'apomorphine qu'on utilise ; non pas seulement à cause de la question de pureté et de qualité chimique des produits, mais surtout parce que nous avons relevé des différences notables dans les effets pharmacodynamiques du sel cristallisé et du sel amorphe.

Nous avons essayé des chlorhydrates d'apomorphine de toute provenance et en assez grand nombre, nous avons étudié les produits de Merck et nous avons acquis la certitude qu'en se basant sur les modifications que produisent tous ces sels il est possible de les diviser en deux groupes bien distincts, correspondant d'ailleurs à des caractères physiques très différents ;

1° Les sels d'apomorphine cristallisés ;

2° Les sels d'apomorphine amorphes.

Physiologiquement, ces deux catégories d'agents ont des caractères différentiels bien tranchés, que nous décrirons plus loin avec détails, mais, auparavant, nous allons montrer que, au point de vue physico-chimique même, il y a des différences notables entre les sels à structure cristalline et les sels amorphes.

Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. — Le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé de Merck est un beau sel blanc constitué par de très fines et très petites aiguilles, biréfringentes, appartenant au système clinorhombique. Ce sel, dans des flacons colorés et bien bouchés, se conserve assez longtemps sans changer d'aspect ; sa blancheur seule se modifie parfois, par oxydation légère des cristaux qui, vus en masse, ont un reflet un peu verdâtre. Mais, généralement, il peut se conserver très bien, pendant plusieurs années, sans changer d'aspect.

Les solutions aqueuses de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, à 1 ou 2 pour 100, sont, au moment où on les prépare, absolument claires et transparentes ; par l'agitation elles donnent une mousse fine qui ne persiste pas ou très peu de temps. Peu à peu et assez rapidement même, quinze à trente minutes après leur préparation, ces solutions commencent à se teinter très légèrement en vert ; la coloration se fonce progressivement, devient d'un beau vert émeraude pur et, finalement, au bout de plusieurs jours surtout, elle est tellement foncée qu'elle paraît noire. Nous verrons plus

loin ce que deviennent les propriétés du médicament, pendant qu'il s'oxyde ainsi, mais nous pouvons rappeler de suite que, d'après la remarque de Lépine et de Blaser, il est possible d'empêcher cette altération en ajoutant du glucose à la solution.

Tous les chlorhydrates d'apomorphine cristallisés se rapprochent plus ou moins de la description que nous venons de donner du produit de Merck; les cristaux ont à peu près le même aspect, mais le sel peut se présenter avec des teintes qui varient du blanc gris au gris sale ou au gris verdâtre.

Chlorhydrate d'apomorphine amorphe. — Le chlorhydrate d'apomorphine amorphe a l'aspect d'une poudre fine, gris jaunâtre, dont la couleur varie d'ailleurs beaucoup suivant les échantillons.

Vu au microscope ce sel n'a aucune apparence cristalline et se montre seulement constitué par des masses brunes indéfinissables.

Quand on fait dissoudre cette poudre amorphe dans l'eau, à 1 ou 2 pour 100, elle se prend d'abord, au fond du flacon, en une pâte brune qui du reste se dissout très bien et très vite.

La solution ainsi obtenue est immédiatement colorée en jaune sale, tirant sur le brun, souvent très foncé. Par agitation, elle donne une mousse blanc jaunâtre abondante, épaisse et persistante. De plus, ces solutions de chlorhydrate d'apomorphine amorphe ont une odeur résineuse bien accusée ou parfois une odeur qui, en plus mauvais, rappelle celle des airelles.

Quand ces solutions vieillissent, elles brunissent

de plus en plus ; mais au jaune brun se mêlent des tons verdâtres qui s'accusent progressivement et rappellent la coloration des solutions foncées d'apomorphine cristallisée.

Aussi, à la longue, lorsque les solutions de chlorhydrate d'apomorphine ont été conservées pendant longtemps, elles ont absolument même apparence, qu'il s'agisse du sel cristallisé ou du sel amorphe.

Elles ne sont plus simplement brunes ou vert foncé, mais noires ; d'un noir d'encre, opaque, colorant fortement l'eau et devant être dilué dans quarante parties d'eau environ pour donner un liquide transparent sous une épaisseur de 2 centimètres.

Cette solution diluée est alors d'un jaune brun.

Une particularité intéressante des solutions anciennes, c'est qu'elles paraissent avoir acquis une propriété astringente spéciale ; elles altèrent facilement les pistons de caoutchouc et rendent très difficile leur glissement dans le corps de la seringue.

Réactions des sels d'apomorphine. -- A part ces particularités, quand il s'agit des sels ou des solutions fraîches, au point de vue des propriétés physiques, il n'y a pas de confusion possible à faire entre le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et le chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Mais nous avons cherché encore à mieux les différencier, en essayant quelques réactions chimiques données comme appartenant en bloc à ce que l'on appelle, sans distinction, le *chlorhydrate d'apomorphine*. Ces réactions chimiques, nous les avons répé-

RÉACTIF	CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE CRISTALLISÉ	CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE AMORPHE	CHLORHYDRATE DE MORPHINE
ACIDE AZOTIQUE	Une ou deux gouttes d'acide azotique donnent un précipité <i>blanc rosé</i>; le précipité se fonce peu à peu et devient groseille. — Si on ajoute un excès d'acide azotique, le précipité se redissout et la liqueur, limpide, prend une teinte picro-carmin foncé. L'intensité de cette teinte décroît avec le temps. L'addition d'ammoniaque à la liqueur définitive amène la formation d'un précipité jaune brunâtre.	Une goutte d'acide azotique donne un précipité blanc rosé. L'addition d'une nouvelle quantité d'acide azotique donne un précipité abondant groseille sale, beaucoup plus grumeleux que celui de l'apomorphine cristallisée. L'addition d'un plus grand excès d'acide azotique fait disparaître le précipité et donne la liqueur picro-carmin foncé. Le précipité avec l'ammoniaque est beaucoup plus foncé.	Une ou deux gouttes ne donnent rien. 4 à 5 gouttes donnent au fond du verre une légère teinte jaune verdâtre. L'addition d'un grand excès fournit une belle liqueur, sans précipitation, d'une coloration d'abord cognac, tendant vers l'orangé. Cette teinte repasse rapidement avec le temps au jaune paille.
ACIDE PICRIQUE	Précipité jaune cristallin, <i>très facilement</i> soluble à chaud. <i>Ne réapparaît pas à froid.</i>	Précipité jaune cristallin, <i>plus difficilement</i> soluble à chaud, mais soluble cependant. <i>Réapparaît à froid.</i>	Précipité jaune, facilement soluble à chaud. <i>Ne réapparaît pas à froid.</i>
PERCHLORURE DE FER	Précipité d'abord violet pourpre, puis l'addition de perchlorure, amène la solubilisation du précipité et formation d'une liqueur rougeâtre rappelant la terre de Sienne brûlée.	Le précipité ne passe pas par la coloration violacée. Il est d'emblée d'un brun rouge foncé. L'agitation, avec un excès de perchlorure de fer, donne un liquide analogue à celui fourni par l'apomorphine cristallisée.	Précipité vert bleuâtre avec une goutte de perchlorure de fer. Ce précipité se dissout en agitant le liquide qui prend alors une belle teinte indigo.
FERROCYANURE DE POTASSIUM	Précipité blanc rosé, d'abord, puis blanc verdâtre. Soluble à chaud avec dégagement d'odeur d'amandes amères. Par refroidissement, le liquide louchit et prend une teinte bleue rappelant l'encre ordinaire très diluée.	Précipité blanc sale, insoluble à chaud; pas d'odeur d'amandes amères, mais légère odeur rappelant un peu le camphre.	Rien.
PERCHLORURE D'OR	Précipité groseille foncé, soluble par agitation. Le liquide prend alors la teinte indiquée. Si l'on chauffe, un précipité brun marron se dépose, et si alors on traite par l'acide chlorhydrique ce précipité se dissout en fournis-	Précipité analogue au précédent, mais en chauffant, le précipité brun marron est beaucoup plus épais. Si alors on ajoute de l'acide chlorhydrique on solubilise en partie ce précipité et le liquide prend une teinte	Rien tout d'abord. Lentement à froid, la réduction du sel d'or s'opère.

RÉACTIF	CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE CRISTALLISÉ	CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE AMORPHE	CHLORHYDRATE DE MORPHINE
	sant une teinte <i>groseille</i> , plus claire que précédemment.	verte, avec des reflets pourpres. Le phénomène est identique à ce qui se produit dans la réduction du sel d'or.	
SULFATE DE CUIVRE	Rien à froid. A chaud, la liqueur devient vert foncé.	Précipité blanc sale à froid. A chaud, ce précipité est soluble et le liquide prend une teinte <i>vert plus franc</i> .	Rien à froid ni à chaud.
PERMANGANATE DE POTASSE	Précipité brunâtre d'emblée, disparaissant par agitation. L'addition de quantités croissantes de permang. amène toujours le même résultat et le liquide prend une coloration vert foncé. Un excès de permang. précipite en vert bleuâtre. Ce précipité disparaît à chaud et la liqueur est d'un beau vert foncé.	Le précipité est un peu rougeâtre avant d'être brun sale. Avec un grand excès de permanganate on a un précipité, vert bleuâtre, plus foncé que le précédent. Si on chauffe, ce précipité, au lieu de disparaître, se rassemble en grumeaux.	Simple réduction du permanganate de potasse qui est décoloré.
BICHLORURE DE MERCURE	Précipité blanc, bleu verdâtre, un peu lent. Tous les deux sont solubles à chaud et donnent : Liqueur vert foncé.	Précipité jaune verdâtre, immédiat. Liquide à chaud et donnent : Liquide jaune verdâtre.	Rien.
IODURE DE POTASSIUM	<i>Louche</i> à peine sensible, ne se produisant que fort <i>lentement</i> .	<i>Précipité immédiat</i> , blanc sale. Soluble à chaud.	Rien.
NITRATE D'ARGENT	Précipité brun chocolat. Ce précipité, chauffé, devient gris terreux et la liqueur surnageante est d'un vert foncé.	Précipité gris terreux. Chauffé, ce précipité conserve son aspect.	Rien
SULFOCYANURE DE POTASSIUM	Précipité blanc bleuâtre, soluble à chaud ; la liqueur est alors d'un beau bleu.	Précipité blanc sale, insoluble à chaud.	Précipité blanc.
RÉACTIF DE TANRET	Précipité blanc sale, soluble à chaud.	Précipité blanc sale, soluble à chaud.	Précipité jaune.
ÉMÉTIQUE	Précipité blanc bleuâtre, difficilement soluble à chaud. Après l'action de la chaleur, les deux précipités offrent la même teinte blanc-bleuâtre.	Précipité blanc sale, difficilement soluble à chaud.	Rien.
ACIDE CHLORHYDRIQUE	La liqueur reste limpide et prend une teinte légèrement rosée.	L'ap. amorphe précipite.	

tées nous-même, plusieurs fois, avec des résultats constants; mais, pour leur donner plus d'autorité, nous avons prié notre collègue Stourbe, chef des travaux de chimie, de les reprendre complètement, en y ajoutant celles qui pourraient lui paraître bonnes pour compléter la différenciation.

Ayant intérêt à ce que la comparaison porte également sur la morphine, nous avons fait essayer simultanément et avec les mêmes réactifs, une solution fraîche de cet alcaloïde.

Voici intégralement le tableau (p. 10 et 11) que notre collègue a bien voulu nous remettre; tableau comprenant les résultats très différents, obtenus avec deux produits auxquels, jusqu'à présent, on a eu le tort d'attribuer des caractères communs.

A l'examen attentif de ce tableau, on est déjà convaincu qu'entre l'apomorphine cristallisée et l'apomorphine amorphe il y a des différences notables. C'est la première fois, croyons-nous, que l'attention est attirée sur cette particularité, que nous confirmerons, d'ailleurs, par l'exposé comparatif de nos recherches de pharmacodynamie.

DIVISION DE NOTRE TRAVAIL

Dans l'exposé des expériences de pharmacodynamie comparée, que nous avons faites sur les deux médicaments que nous venons de décrire, nous procéderons de la façon suivante :

Le travail sera divisé naturellement en deux parties :
La première se rapportera à l'étude générale des

principales manifestations apparentes produites par la morphine et l'apomorphine, chez les animaux des différentes espèces.

La deuxième comprendra l'étude particulière et spéciale de quelques modifications fonctionnelles, qui seront prises isolément et étudiées en détail à l'aide de tous les procédés d'investigation dont on dispose en physiologie et qui sont applicables à chaque organe ou fonction.

Dans la première partie, en nous appuyant d'abord sur nos recherches personnelles, complétant, en un grand nombre de points, celles de nos devanciers, nous démontrerons que les effets de la morphine sont loin d'être les mêmes dans toutes les espèces et établirons une classification basée sur les manifestations du morphinisme dans chacune d'elles.

Nous décrirons ensuite, et successivement, les effets apparents de la morphine chez le chien adulte, puis chez les jeunes chiens. Dans ce dernier cas, nous apporterons des expériences qui démontrent que, comme les enfants, les jeunes chiens sont très sensibles à la morphine.

Puis viendra la description des manifestations apparentes du morphinisme chez les animaux non narcotisés, que nous suivrons, dans l'ordre du tableau, en commençant par les solipèdes et continuant par les bovins, le chat, le porc, la chèvre et le mouton.

Là, nos essais expérimentaux seront largement mis à contribution, car, la plupart des faits que nous aurons à décrire sont encore discutés, et quelques-uns, avant

nos recherches, étaient mal connus ou complètement ignorés.

Nous passerons ensuite à l'apomorphine ; mais nous trouvant en présence des deux chlorhydrates de cet alcaloïde qui, entre nos mains, ont montré des caractères et des propriétés pharmacodynamiques si différents les uns des autres, nous rechercherons et étudierons complètement ces différences en nous basant sur des expériences toutes faites chez le chien. Cela nous fournira l'occasion de décrire complètement les effets généraux de ces médicaments dans cette espèce.

Un chapitre intéressant sera consacré à la présentation de quelques particularités relatives à certaines influences, capables de faire varier les manifestations des apomorphines, particulièrement du sel amorphe.

Une description sommaire des effets apparents des sels d'apomorphine, chez les espèces autres que le chien, terminera cette première partie.

La deuxième partie sera divisée en une série de chapitres se rapportant chacun à des recherches expérimentales relatives aux modifications particulières des principales fonctions.

Nous nous occuperons d'abord des troubles nauséux et des vomissements produits par la morphine et l'apomorphine ; nous rechercherons les causes et le mécanisme de ces effets, profitant de l'occasion pour signaler quelques modifications fonctionnelles qui les précèdent, les accompagnent ou les suivent. Fatalement, cette étude nous conduira à une intéressante comparaison

entre les vomissements d'origine centrale et les vomissements réflexes.

Nous traiterons ensuite des modifications cardiaques et circulatoires qui accompagnent les effets de la morphine et de l'apomorphine ; mais, comme on le verra, nos documents expérimentaux sont beaucoup plus nombreux et beaucoup plus importants en ce qui se rapporte à la morphine. L'intérêt de ce médicament, au point de vue particulier des influences qu'il peut avoir sur le cœur, la pression et l'écoulement du sang dans les vaisseaux, nous a semblé prépondérant et, pour cette raison, dans cette partie de notre travail, nous avons laissé l'apomorphine au second plan.

Nous aurons peu de choses à dire sur les modifications des mouvements respiratoires et nous nous intéresserons davantage aux modifications apportées par la morphine dans les échanges gazeux, particulièrement dans la teneur du sang en gaz.

Nous consacrerons quelques pages aux expériences que nous avons faites sur les actions sécrétoires, le réveil du péristaltisme et les modifications musculaires déterminés par la morphine et l'apomorphine.

Enfin nous arriverons à un dernier chapitre fort important, dans lequel nous étudierons plus spécialement les effets directs de nos médicaments sur le système nerveux. Cela nous fournira l'occasion d'expliquer quelques-uns des effets signalés dans la description simple des manifestations apparentes du morphinisme et de dire quelques mots sur le sommeil de la morphine.

Une semblable étude ne serait pas complète si elle

n'était pas terminée par une comparaison des deux médicaments qui en font l'objet, comparaison basée, soit sur l'ensemble des faits acquis, soit sur quelques expériences destinées à éclairer les relations qui existent entre la morphine et son dérivé l'apomorphine.

C'est dans cet ensemble de données expérimentales que nous puiserons les éléments de quelques considérations de thérapeutique générale qui précéderont nos conclusions finales.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE GÉNÉRALE DES PRINCIPALES MANIFESTATIONS APPARENTES PRODUITES PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE CHEZ LES ANIMAUX DES DIFFÉRENTES ESPÈCES

PREMIÈRE SECTION

MORPHINE

L'action principale de la morphine n'est pas la même chez tous les animaux. — Après avoir étudié les principaux alcaloïdes de l'opium sur un grand nombre d'animaux, Claude Bernard en a donné une triple classification, les rangeant, d'une part, par ordre décroissant d'activité soporifique ; d'autre part, par ordre décroissant d'activité convulsivante et de pouvoir excitant ; troisièmement enfin, par ordre décroissant de toxicité.

Prenant l'animal comme terme de comparaison, il avait basé l'édification de ces groupements, sur les manifestations physiologiques obtenues avec chacune des substances, qu'il administrait dans des conditions variées.

Par ordre d'activité soporifique, il avait :

- 1^o Narcéine ;
- 2^o *Morphine* ;
- 3^o Codéine.

Par ordre d'activité convulsivante :

- 1^o Thébaïne ;
- 2^o Papavérine ;
- 3^o Narcotine ;
- 4^o Codéine ;
- 5^o *Morphine* ;
- 6^o Narcéine.

Par ordre de toxicité :

- 1^o Thébaïne ;
- 2^o Codéine ;
- 3^o Papavérine ;
- 4^o Narcéine ;
- 5^o *Morphine* ;
- 6^o Narcotine.

Au cours de ses essais avec ces six alcaloïdes, Claude Bernard avait aussi constaté que tous les animaux ne sont pas également sensibles à l'action de chacun d'eux et que, pour la *morphine* en particulier, il y avait des différences très notables entre le chien, par exemple, qui est plus impressionnable que le lapin, entre ces animaux et la grenouille, chez laquelle les effets convulsivants sont seuls dominants.

En prenant chaque alcaloïde et l'administrant à des sujets d'espèces très différentes, Claude Bernard aurait donc pu classer définitivement aussi ces espèces d'après les principaux effets produits et d'après l'intensité de ces effets.

Comme on va le voir pour la morphine, cette étude comparée est pleine d'intérêt et d'enseignements utiles.

On a dit souvent, en effet, et avec beaucoup de raisons, que l'action du principal alcaloïde de l'opium varie non seulement de l'animal à l'homme, mais aussi d'homme à homme ; on aurait pu ajouter et poser comme un principe absolu, mais ce n'a pas encore été fait, que les manifestations du morphinisme varient aussi considérablement, quant à leur nature, d'une espèce animale à une autre.

Claude Bernard, qui a reconnu ses propriétés convulsivantes et le pouvoir qu'elle a d'exagérer l'excitabilité, même chez les animaux qu'elle narcotise, paraît n'avoir fait ses expériences que sur le chien, le lapin, le cobaye, le rat blanc, le moineau et la grenouille ; aussi n'a-t-il pas eu l'occasion de voir des animaux pour lesquels la morphine est toujours un excitant et un convulsivant.

Il a vu dominer parfois la convulsion, mais il a toujours réussi à obtenir la prostration narcotique, même chez les animaux extrêmement réfractaires à la morphine, comme les grenouilles par exemple.

Pourtant, comme nous le disions plus haut, les différences qui existent dans l'impressionnabilité de chaque espèce ne lui ont pas échappé.

C'est ainsi que le chien est celui qui s'est montré le plus sensible ; que les lapins et les cobayes ont dû recevoir des doses plus fortes pour être endormis ; que les rats blancs, après avoir présenté de la narcose, ont eu des convulsions ; que, pour endormir le pigeon, la quantité de morphine a dû être beaucoup plus considérable et qu'enfin les grenouilles se sont montrées excessive-

ment résistantes à l'action hypnotique de la morphine, qui, chez elles, ne commence qu'au bout de plusieurs heures et après une phase d'exagération considérable de l'excitabilité.

Mais, jusque-là, on était toujours en droit de conclure qu'à part les variations dans la sensibilité, qui sont constatées lorsqu'on envisage telle ou telle classe d'animaux, la morphine peut toujours arriver à produire des effets calmants, hypnotiques et narcotiques, et qu'en somme les symptômes de son empoisonnement sont fondamentalement les mêmes chez toutes les espèces.

Or, ceci n'est pas exact; la généralisation de l'expérience à d'autres espèces que celles dont il vient d'être question démontre que la morphine n'est pas un narcotique et un hypnotique pour tous les animaux.

Bien plus, nous avons nous-même obtenu des résultats qui nous font dire encore que, contrairement à ce que l'on était en droit d'admettre jusqu'à présent, la morphine n'est pas toujours et avant tout un poison du cerveau. C'est là une notion nouvelle dont la preuve sera fournie plus loin, particulièrement lorsque nous décrirons les effets du morphinisme chez les caprins.

Classification des espèces animales, d'après les manifestations du morphinisme. — Immédiatement, nous pouvons, en nous basant sur les résultats expérimentaux que nous avons obtenus, en étudiant l'action de la morphine sur un grand nombre d'espèces, établir une classification de celles-ci, d'après la nature et l'intensité des symptômes qu'elles présentent.

Dans un premier groupe, nous classerons les espèces que la morphine narcotise nettement ;

Dans un deuxième groupe, les animaux pour lesquels elle n'est jamais hypnotique et soporifique.

Dans le premier groupe, on a déjà classé, par ordre de susceptibilité décroissante : le *chien*, le *lapin*, le *cobaye*, le *rat blanc*, la *souris* et le *moineau*.

Dans le deuxième groupe, se trouve la série des animaux auxquels on pourrait appliquer absolument le *non sedat* de Brown.

Nos expériences nous y font classer, toujours par ordre de susceptibilité décroissante : le *cheval*, le *bœuf*, le *chat*, le *mouton*, le *porc* et la *chèvre*.

Cette dernière catégorie peut encore comprendre une subdivision établie d'après l'influence de la morphine sur les fonctions du cerveau, qui, chez la chèvre, le mouton et le porc, ne sont pas ou peu influencées.

De telle sorte que, nous pouvons établir le tableau synthétique suivant :

Espèces narcotisées par la morphine.	{	Chien	{	Animaux chez lesquels la morphine trouble les fonctions du cer- veau.
		Lapin		
		Cobaye		
		Rat blanc		
		Souris		
Espèces chez lesquelles domine l'excitation, sans narcose.	{	Cheval	{	Animaux chez lesquels la morphine ne modi- fie pas ou très peu les fonctions du cerveau.
		Âne		
		Bœuf		
		Chat		
		Mouton		
		Porc		
		Chèvre		

CHAPITRE PREMIER

MANIFESTATIONS APPARENTES DU MORPHINISME CHEZ LE CHIEN

De tous les animaux domestiques, le chien est celui qui se rapproche le plus de l'homme, par les manifestations que réveille en lui l'administration des doses faibles de morphine. C'est lui qui donne l'idée la plus vraie de ce que peut être la narcose opiacée, chez un animal, et qui traduit le mieux les symptômes physiologiques qui la caractérisent.

Entre le chien et l'homme, il ne paraît y avoir comme différence, que la résistance plus grande du premier, qui fait qu'il tolère très bien des doses qui peuvent aller jusqu'à 1 centigramme par kilogramme, alors que chez un sujet de l'espèce humaine, non accoutumé, 3 dixièmes de milligramme, par kilogramme, représentent une dose déjà forte.

Si dans le tissu conjonctif d'un chien, on injecte une solution de chlorhydrate de morphine, à la dose de 5 milligrammes par kilogramme, les premiers symptômes qu'on observe, quelques minutes après, sont des mâchonnements; l'animal se lèche, et bientôt apparaît une *hypersécrétion salivaire*, qui est plus ou moins accusée, suivant les sujets, mais qui fait rarement défaut.

Cette hypersécrétion salivaire est souvent suivie de manifestations nauséuses, et souvent aussi, mais non toujours, l'animal a des vomissements offrant les caractères de ceux que produit l'injection d'une dose faible d'apomorphine, mais ne durant pas aussi longtemps.

On peut voir aussi le sujet faire des efforts de défécation et avoir une selle ou deux, quelquefois davantage; mais cette manifestation, pas plus que les vomissements, n'a un caractère de régularité qui puisse autoriser à la considérer comme constante. Nous y reviendrons un peu plus loin, avec quelques détails.

Dix ou quinze minutes après l'injection apparaissent plus distinctement les effets généraux de la morphine. Ils s'annoncent par de l'inquiétude; l'animal s'agite un peu et traduit, par son attitude, le malaise général qu'il doit éprouver.

Le premier signe de dépression nerveuse se montre ordinairement dans le train postérieur, qui s'affaiblit au point que, bientôt, le chien ne peut rester debout; son arrière-train s'affaisse, les articulations des membres pelviens fléchissent peu à peu, et, malgré les efforts que semble faire l'animal, il est obligé de céder à cette action et reste assis sur son derrière.

A cette phase, quelques animaux se couchent complètement et, sans autre résistance, se livrent au sommeil, surtout s'ils sont dans un endroit retiré, et si on a le soin de les laisser dans le calme le plus complet. Beaucoup d'autres ne cèdent à l'influence hypnotique de la morphine qu'après avoir fait tous leurs efforts pour se maintenir éveillés; on les voit fermer les

yeux progressivement, dodeliner de la tête, se réveillant brusquement chaque fois qu'emportés dans un mouvement de chute, ils se sont affaissés trop rapidement et ont choqué le sol. Finalement, le sommeil les gagne complètement et ils s'endorment.

Comme on l'a si souvent dit, pendant ce sommeil, il y a seulement engourdissement des propriétés nerveuses ; le chien endormi par la morphine entend et sent parfaitement. Si l'on fait du bruit à ses côtés, si on le touche, il se réveille brusquement, jette autour de lui un regard hébété et se rendort. Si l'excitation est un peu forte, l'animal se relève d'un bond, tout effaré, et, sans paraître se rendre compte de ce qu'il fait, il part en trotinant, le train postérieur en contre-bas, dans l'attitude dite hyénoïde, et va s'arrêter dans un autre endroit où il s'affaisse, se couche pour se rendormir de nouveau. Il y a là des signes d'une imprégnation profonde des centres cérébraux et d'une dépression intellectuelle considérable.

Non seulement, à dose hypnotique, la morphine n'abolit pas la sensibilité, mais elle détermine, au contraire, de l'hyperexcitabilité réflexe, ce que l'on a très heureusement exprimé en disant que, quant à la façon dont les réflexes se manifestent chez lui, l'animal morphinisé rappelle les sujets dépourvus de cerveau.

Généralement, le sommeil dure cinq ou six heures, parfois davantage, mais, quand surviennent le réveil et la disparition des effets, le sujet semble toujours hébété et conserve encore longtemps une très grande faiblesse dans le train postérieur.

J'ai vu souvent des chiens morphinisés et paraissant

complètement éveillés, qui se déplaçaient avec la plus grande difficulté, conservaient, d'une façon exagérée, l'attitude hyénoïde et traînaient presque leur train postérieur, qui, pendant la marche, oscillait à droite et à gauche avec incoordination motrice, comme sous le coup de l'ivresse.

Cette action de la morphine, sur la partie postérieure des centres moteurs médullaires, s'observe même par l'attitude que prennent quelques animaux pendant qu'ils dorment. Certains d'entre eux, en pleine phase d'engourdissement, se couchent à plat ventre, les membres abdominaux écartés et étendus en arrière, la face plantaire des pieds tournée en haut, les membres antérieurs allongés en avant. Ce mode de décubitus, que nous verrons encore, rappelle une attitude physiologique familière à l'ours.

Effets des doses fortes. — Les manifestations que nous venons d'étudier varient naturellement en intensité avec la dose de médicament injectée et, quand celle-ci dépasse 1 centigramme par kilogramme, le sommeil et l'engourdissement déterminés sont très profonds; l'animal est presque incapable d'exécuter les moindres mouvements spontanés et ne répond aux excitations que par des plaintes, ce qui indique que la sensibilité est encore conservée.

Cependant, cette sensibilité peut être très émoussée, et il faut parfois des excitations très fortes pour produire une manifestation quelconque. On en trouvera la preuve dans l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE I. — 14 juin 1890.

Un jeune chien pesant 9 kilogrammes, reçoit, en plusieurs fois, dans le tissu conjonctif du dos, 64 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Trois minutes après l'injection des premiers centigrammes (16), l'animal a des efforts de vomissement et rejette, péniblement et avec plaintes, les matières contenues dans son estomac. On note aussi la salivation, qui persiste assez longtemps.

Un quart d'heure après apparaissent les symptômes généraux: le train postérieur s'affaiblit, s'affaisse, et le sujet s'assoupit, tout en conservant l'hyperexcitabilité particulière qui accompagne le sommeil morphinique.

Ce sommeil, bien que très profond, est accompagné de plaintes prolongées que fait entendre constamment l'animal.

Trois heures après, le chien est presque incapable de se déplacer, son train postérieur en particulier est excessivement faible et traîne sur le sol, tandis que les membres antérieurs ont conservé assez de liberté. On le reporte dans sa loge.

Le lendemain, l'attitude hyénoïde persiste toujours; la faiblesse de l'arrière-train est presque aussi marquée que la veille, mais le sujet ne dort pas. On renouvelle l'administration de 64 centigrammes de morphine.

Comme la première fois, cette injection a déterminé des vomissements, qui se sont montrés trois minutes après et ont persisté assez longtemps, paraissant même très pénibles, car, au moment où ils se produisent, il y a un violent effort expiratoire avec plainte.

La morphinisation se déroule comme le jour précédent, et l'animal dort profondément depuis trente minutes environ, lorsqu'on lui injecte une nouvelle dose de 50 centigrammes, dans le tissu conjonctif. Chose curieuse, cette deuxième injection, faite sur un chien plongé dans un sommeil hypnotique parfait, a encore déterminé la nausée et le vomissement, mais les effets soporifiques se sont très rapidement aggravés.

Cependant l'excitabilité et la sensation ne sont pas abolies; l'animal relève un peu la tête et fait entendre une faible plainte quand on l'appelle, mais il n'exécute pas d'autres mouvements. La partie postérieure du corps notamment est très faible, et quand, par des excitations violentes, on cherche à provoquer des réactions, on ne réussit qu'à obtenir des plaintes et quelques mouvements des membres antérieurs.

Si, au point de vue moteur, il y a une différence considérable entre le train antérieur et le train postérieur, il n'en est pas de même au point de vue sensitif. Des explorations minutieuses de la sensibilité des pattes, en avant et en arrière, donnent des résultats identiques.

Trois heures s'écoulent dans ces conditions, sans aucun changement dans les manifestations précédemment décrites; mais après ce temps, l'animal étant toujours profondément endormi, on voit apparaître, dans certains groupes musculaires, des mouvements cloniques, d'abord espacés, mais se rapprochant de plus en plus, en se généralisant, au point de se transformer en crises tétaniques véritables et d'une très grande violence. J'ai cru que l'animal allait être tué par l'une d'elles, mais il n'en a rien été; les mouvements respiratoires, arrêtés pendant les spasmes, se sont rétablis avec une grande lenteur, le sujet est resté étendu sur le flanc, complètement immobile, les crises et les mouvements cloniques ont disparu; seules les mâchoires s'ouvraient et se fermaient alternativement et périodiquement.

A cette phase, la sensibilité avait complètement disparu, l'animal était en résolution musculaire complète, et il est mort ainsi, lentement, par arrêt primitif de la respiration.

Cette expérience démontre que, quelle que soit la dose injectée, la morphine ne produit pas l'anesthésie vraie; les terminaisons nerveuses ne sont frappées que très tardivement, puisque, pendant toute la durée du sommeil profond, il y a encore conservation des réflexes.

Cependant, il est incontestable que, par l'emploi des doses fortes, on peut produire chez le chien un abrutissement tel qu'il s'abandonnerait à une opération et à une vivisection; il est possible que son cerveau, très imprégné, ne perçoive plus les sensations douloureuses; mais, même dans ces conditions, ces sensations provoquent des réflexes, souvent même des plaintes, sans mouvement de défense, il est vrai, mais suffisantes pour s'opposer à toutes comparaisons entre les effets de la morphine et les effets d'un anesthésique.

D'ailleurs, quand on atteint cette phase de presque insensibilisation, la dose n'est pas loin d'être toxique, et, pour peu qu'on insiste, on arrive, comme nous l'avons vu, à réveiller les manifestations convulsivantes du médicament.

Ces dernières ont été parfaitement étudiées par Cl. Bernard¹, par Amblard et Grasset², qui les ont signalées les premiers, puis par Ch. Richet³, qui a fait remarquer que, si la morphine est, chez le chien, le type des poisons cérébraux, il n'en est pas moins vrai qu'elle peut successivement devenir un poison bulbaire, convulsivant et paralysant.

Nous verrons plus loin que, pendant le sommeil morphinique du chien, les yeux sont en strabisme interne et les pupilles resserrées; la respiration est habituellement troublée et ralentie; la pression vasculaire diminuée. Mais ce sont des particularités qui

¹ Cl. Bernard, *Leçons sur les anesthésiques*, 1875.

² Amblard et Grasset, *Gazette hebdomadaire*, 1882.

³ Ch. Richet, Les poisons et la température (*Revue de médecine*, 1886).

gagneront à être étudiées à part, avec présentation des explications qu'elles comportent.

C'est pour cela que, plus loin, nous nous occuperons spécialement des vomissements, des défécations et de l'hypersécrétion salivaire, qui précèdent ou accompagnent souvent l'action de la morphine.

Manifestations toxiques de la morphine chez le chien. — Lorsque, par la voie hypodermique, on injecte au chien une dose de morphine qui atteint ou dépasse 6 centigrammes par kilogramme, on assiste à l'apparition progressive d'une série de symptômes toxiques qui, après un temps plus ou moins long, tuent les animaux.

Les premières phases sont assez analogues à celles que produisent les doses thérapeutiques; l'animal s'endort dans les conditions que nous avons décrites et atteint même un sommeil lourd et profond.

Mais une heure à une heure et demie après, quelquefois un peu plus, on voit, en pleine narcose survenir des mouvements brusques et rapides, isolés et séparés les uns des autres par des intervalles parfois assez longs, mais qui deviendront de plus en plus courts. Le sommeil peut ne pas être troublé et la torpeur persister, surtout s'il s'agit d'un tout jeune animal; mais il est plus habituel de voir le début des manifestations convulsives s'accompagner du réveil du sujet, qui, d'abord, cherche à résister à l'influence stimulante mais est bientôt dans l'impossibilité de le faire.

Peu à peu l'animal, dont le facies traduit les troubles cérébraux, toujours incapable de se tenir debout,

devient manifestement hyperexcitable; en plus des secousses convulsives passagères, qui l'agitent périodiquement, et des mouvements cloniques qui se rapprochent de plus en plus, il bondit au plus léger choc et sursaute au contact, comme un sujet strychnisé.

Si ce n'était l'attitude générale, la confusion serait possible.

L'hyperexcitabilité va s'exagérant, les mouvements cloniques se succèdent de plus près, et bientôt une crise violente, avec contracture et agitation, met l'animal sur le flanc.

La salive se met de nouveau à couler, la bouche est mousseuse, les mâchoires claquent, les yeux pirouettent dans l'orbite. On a, en somme, tous les caractères de la crise épileptiforme.

Mais l'aggravation de l'empoisonnement fait prédominer le tétanisme, et, dans les dernières phases, l'animal a des accès qui, en y ajoutant l'hyperexcitabilité réflexe, sont comparables aux crises strychniques franches.

Il meurt ainsi, soit dans un dernier spasme, soit entre deux accès, par arrêt primitif de la respiration.

Nous ne sommes pas les premiers à parler du pouvoir convulsivant de la morphine. Cl. Bernard, Laborde, Calvet, Amblard et Grasset, etc., l'ont signalé et décrit; mais, si nous résumons ce que nous avons vu, c'est pour faciliter certaines comparaisons que nous aurons à faire plus loin, entre les effets de la morphine, suivant la voie d'introduction; entre ces mêmes effets et ceux de l'apomorphine.

Nous retenons que, chez le chien, où la morphine est

surtout un cérébral, les influences médullaires sont possibles; elles peuvent apparemment devenir prédominantes et produire des phénomènes convulsifs qui servent de lien entre les espèces narcotisées et celles qui ne le sont pas.

La morphine chez les jeunes chiens. — La susceptibilité toute spéciale des enfants aux préparations opiacées, et à la morphine en particulier, est un fait vulgaire, à telles enseignes que les cliniciens hésitent souvent à ordonner ce calmant chez les tout jeunes sujets, dans la crainte d'accidents graves et de collapsus mortel.

En Angleterre, cependant, on paraît moins timoré et on a même la fâcheuse habitude d'administrer l'opium aux jeunes enfants pour les endormir et calmer leurs cris.

Aussi les accidents y sont-ils fréquents. Sur 177 morts par l'opium, observées en Angleterre, en 1840, les enfants comptent à eux seuls pour 72.

On a rapporté de nombreuses observations de cas mortels, survenus après absorption de deux gouttes de laudanum de Sydenham (Everest, Christison).

La susceptibilité des jeunes chiens est non moins remarquable, et sur plusieurs de ces animaux, nés dans notre laboratoire, nous avons pu constater, à différents âges, combien la morphine est dangereuse chez eux.

EXPÉRIENCE II (29 mai et 5 juin 1890).

Un chien, nouveau-né depuis un jour, a été tué en trente heures, dans un collapsus profond, par une dose de morphine

représentant 2 milligrammes par kilogramme de poids vif.

Un petit chien de la même portée que le précédent, âgé de huit jours, est mort quarant-huit heures après avoir reçu une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, à raison de 4 milligrammes par kilogramme.

EXPÉRIENCE III (22 juin 1890).

Deux jeunes chiens de la même portée, âgés de vingt-six jours, sont soumis à l'action de la morphine.

Le premier en reçoit une dose représentant 7 milligrammes par kilogramme. Peu de temps après il a des vomissements, quelques défécations, puis, au bout de dix minutes, il s'endort d'un sommeil profond et lourd, montrant assez bien tous les signes habituels de la morphinisation.

Ce sommeil a encore été remarquable par sa durée ; le lendemain seulement il était complètement dissipé, mais le jeune animal était encore dans un état de dépression extrême, qui, d'ailleurs, ne s'est pas amélioré, car la mort est survenue sans autre administration, cinquante heures environ après le commencement de l'expérience.

Le deuxième chien en avait reçu des doses beaucoup plus fortes (3 centigrammes par kilogramme de poids vif), aussi les modifications habituelles se sont-elles déroulées avec une très grande rapidité. Vomissements après trois minutes. Sommeil profond, faiblesse générale extrême, excitabilité conservée ; mais quand, dans les premières phases de l'intoxication, l'animal se déplace, il a le train postérieur en contre-bas et ses quatre membres se meuvent comme des piquets. L'affaiblissement s'accuse de plus en plus ; bientôt le sujet est incapable de tout mouvement et ne répond aux pincements que par des plaintes.

A aucun moment il ne présente de crises ni de spasmes cloniques.

Cet état de choses persiste jusqu'au lendemain matin. Le collapsus et la résolution musculaire n'ont pas diminué. Le sujet

est en décubitus latéral et, quand on cherche à le sortir de sa torpeur, il répond simplement par une sorte d'étirement rappelant celui du chien que l'on dérange pendant son sommeil; tête portée en arrière, membres mis en extension avec écartement des doigts.

A ce moment on compte soixante-huit pulsations et douze respirations par minute; la température est très basse, 30°2. Mort le soir du deuxième jour, sans crises ni convulsions.

L'autopsie de ces chiens a été faite et a permis de constater une très forte congestion du cerveau.

En somme, si l'on remarque que les chiens adultes peuvent supporter assez facilement des doses de 6 centigrammes par kilogramme, voire même davantage, on trouve démonstratifs, à l'égard de la susceptibilité des jeunes sujets, des essais dans lesquels 2, 4, 7 milligrammes et 3 centigrammes par kilogramme ont déterminé la mort de chiens nouveau-nés ou très jeunes.

Dans la série des animaux endormis par la morphine, nous ne nous intéresserons qu'au chien, au moins pour ces descriptions générales, car c'est le meilleur type à choisir.

Nous ne décrirons donc pas ici les effets de la morphine chez le lapin, le cobaye, le rat et le pigeon; ces animaux, on le sait, sont parfaitement narcotisés et Cl. Bernard, dans ses leçons sur les anesthésiques, a indiqué les manifestations qu'ils présentent et leur résistance assez grande au poison. Cependant, à propos de cette résistance même, il nous a semblé que l'illustre physiologiste avait un peu exagéré les choses. Les doses de chlorhydrate de morphine qu'il a employées sont

énormes et, avec des proportions moindres, on peut avoir des actions suffisantes.

D'ailleurs, comme dans la deuxième partie de ce travail nous nous occuperons plus spécialement des effets de la morphine sur le système nerveux et que, pour une partie de ces recherches expérimentales, nous nous sommes servi du lapin, du cobaye, du rat et du pigeon, nous aurons l'occasion de revenir sur la morphinisation de ces animaux et d'exposer les particularités que nous avons relevées.

CHAPITRE II

MANIFESTATIONS APPARENTES DU MORPHINISME CHEZ LES ANIMAUX NON NARCOTISÉS

Après avoir rappelé les principaux effets de la morphine chez le chien, animal qui, pour nous, représente le type classique des sujets d'expérience que cet alcaloïde narcotise, nous devons décrire les manifestations du morphinisme chez les animaux pour lesquels le principal alcaloïde de l'opium n'est pas un hypnotique.

Dans cette partie de notre travail, qui comprend un ensemble de constatations et de particularités assez nouvelles, nous résumerons, en les complétant, des faits que nous avons signalés déjà dans quelques notes ou mémoires antérieurs. Nous rappellerons donc, aussi brièvement que possible, le résultat de l'administration de la morphine au cheval, au bœuf, au chat, au mouton, au porc et à la chèvre.

Comme nous l'avons déjà dit ailleurs, nous n'avons pas la prétention d'avoir découvert l'intéressante propriété que possède la morphine d'exciter certains animaux, alors qu'elle en plonge d'autres dans un sommeil profond. Cl. Bernard avait noté cela chez le pigeon, et constaté qu'après injection de morphine, même à dose assez forte (10 centigrammes), sous la peau

de plusieurs de ces oiseaux, il n'avait obtenu aucun effet franchement soporifique, mais seulement un peu de titubation et des vomissements.

Dès 1852, Tabourin avait signalé les effets excitants de l'opium chez le cheval et chez le bœuf et, plus récemment, à propos de l'action de la morphine sur les solipèdes, John Albrecht, Schilling, Friedberger, Fröhner, Weber, Cagny, Brun, Gsell, etc., ont rapporté des expériences ou observations qui démontrent bien que l'excitation domine dans les influences produites par la morphine chez ces animaux. Cependant, il faut bien reconnaître qu'à côté il est des auteurs qui ont enregistré, au contraire, de nombreux cas dans lesquels ils disent avoir trouvé, dans ce médicament, un excellent sédatif du cheval.

C'est donc une question encore controversée.

Pour l'espèce bovine, c'est la même chose ; à l'étranger, on a bien reconnu que la morphine peut produire l'excitation chez le bœuf, mais on n'a rien généralisé et, en somme, le fait n'est pas définitivement acquis.

Nous avons dit et démontré, d'une façon catégorique et absolue, que, chez les solipèdes et les bovins, il y a lieu de considérer la morphine non comme un hypnotique, mais comme un excitant.

Enfin, dans nos expériences, nous avons pu étudier très complètement les effets de la morphine chez le mouton, le porc et la chèvre, effets qui, à notre connaissance du moins, étaient inconnus ou décrits simplement d'après ceux que l'on admettait dans les autres espèces.

I. EFFETS APPARENTS DU MORPHINISME CHEZ LES SOLIPÈDES

La morphine chez le cheval. — Quand, expérimentant sur des chevaux de poids moyen, on injecte des quantités progressivement croissantes de chlorhydrate de morphine sous la peau, on assiste à l'apparition d'effets excitants et de troubles nerveux qui s'exagèrent avec les doses et présentent en général les caractères suivants :

A part une très légère excitation, traduite par des mouvements des oreilles et quelques piétinements sur place, 20 centigrammes de médicament en injection hypodermique ne déterminent rien de bien apparent ; mais si l'animal est peu agité, il n'est pas non plus narcotisé et ne présente pas d'effets hypnotiques.

Quand, par la même voie, on injecte 40 centigrammes de chlorhydrate de morphine, on voit apparaître tous les signes d'une stimulation nerveuse, que la physionomie et l'inquiétude du sujet expriment bien nettement. Le cheval ne peut rester immobile ; il se déplace continuellement d'un côté à l'autre, et, si on le laisse en liberté, il satisfait son besoin de marcher en déambulant sans répit jusqu'à épuisement de l'action médicamenteuse.

A ce moment-là il semble las et déprimé et se plonge parfois dans une torpeur qu'on pourrait prendre pour de la narcose, mais qui n'en est pas.

Quand on atteint 75 centigrammes, les manifestations précédentes s'exagèrent et durent beaucoup plus longtemps, mais, de plus, un symptôme nouveau se montre

habituellement ; c'est une difficulté de la locomotion, caractérisée par la raideur des membres qui, pendant les mouvements incessants, se fléchissent mal ou avec peine.

Toujours pas la moindre influence hypnotique rappelant ce qui se voit si bien chez le chien.

On peut, en renforçant progressivement les doses, arriver jusqu'à 1 et 2 grammes, en passant par toutes les proportions intermédiaires ; mais, à part l'exagération des manifestations précédentes, il n'y a rien de changé dans la nature des effets que développe la morphine chez le cheval.

En effet, à la suite de l'injection de 1 gr. 50 à 2 grammes, toujours dans le tissu conjonctif sous-cutané, on voit bientôt apparaître les premiers signes d'une vive excitation qui va en s'exagérant rapidement.

Généralement, l'animal se met à piétiner sur place des membres postérieurs ; il porte la tête haute et les oreilles droites ; parfois il fait entendre un hennissement bref ; mais, bien que très surexcité, on voit manifestement que son caractère est très modifié ; il ne s'intéresse plus à ce qui se passe autour de lui ; il refuse l'avoine qu'on lui offre et si, avant l'injection, il était chatouilleux ou méchant, il a perdu toute défense. On peut l'aborder, le toucher, le pincer, même dans des régions très sensibles, sans qu'il paraisse s'en apercevoir.

Les effets du médicament s'accusant de plus en plus, on peut voir les sujets prendre une autre attitude : laissés à l'écurie, ils restent immobiles, la tête buttant contre le râtelier ou contre le mur ; les membres postérieurs écartés et dans la position du camper. Mais cette immobilité ne dure pas ; par intervalles, plus ou moins

irréguliers, les mouvements réapparaissent spontanément : alors les animaux s'agitent violemment et poussent au mur avec une énergie telle qu'ils peuvent aller jusqu'à s'excorier les parties qui frottent sur les points d'appui environnants.

Si, dans ces conditions, on sort le sujet d'expérience de l'écurie, on constate immédiatement que sa démarche est raide ; il se déplace en titubant, lève très peu les membres, dont les articulations se fléchissent à peine, et, quand on le stimule un peu, il s'en va à petits pas, les membres associés par bipèdes latéraux, absolument comme à l'allure de l'amble.

Abandonné à lui-même, il ne peut rester au repos, part droit devant lui, jusqu'à ce que, rencontrant un obstacle, il s'arrête et piétine sur place sans prendre spontanément l'initiative de l'éviter.

En plus de ces modifications très apparentes, on note encore du nystagmus, une atténuation notable de la sensibilité qui fait qu'on peut piquer le sujet en différentes régions, habituellement très sensibles, sans provoquer le moindre mouvement de défense.

Du côté du tube digestif, il est habituel de voir la morphine produire l'inertie des viscères, de telle sorte que, pendant et après l'action de l'alcaloïde, les chevaux ne rejettent pas d'excréments.

La respiration n'est généralement pas accélérée ; au contraire, les mouvements des côtes semblent plus lents, plus profonds et plus difficiles. A une inspiration profonde, vive, quelquefois saccadée, succède une expiration lente, plaintive, s'exécutant en deux temps.

Comme on le verra plus loin, le cœur est renforcé,

accélééré et, à la tension de l'artère, on juge de l'augmentation de pression vasculaire qui existe.

Par conséquent, chez le cheval, l'action dominante de la morphine est l'excitation, la stimulation générale avec troubles des fonctions du cerveau, altération des mouvements et de la locomotion, particulièrement lorsque les doses sont un peu élevées. Si parfois on note des apparences de narcose, on ne saurait se méprendre sur leur nature ; elles n'ont rien qui ressemble à l'hypnose vraie et sont plus ou moins mêlées à des symptômes de vertige.

D'ailleurs, chez les chevaux nerveux, ces derniers accidents apparaissent avec une violence et une gravité extrêmes, et, pour en donner la preuve, nous croyons intéressant de reproduire ici complètement une de nos expériences chez le cheval.

EXPÉRIENCE IV (21 mai 1891).

A un cheval de grande taille, ayant tous les caractères du pur sang anglais, vigoureux et bien portant, quoique âgé et usé, nous faisons une injection hypodermique de 1 gramme de chlorhydrate de morphine.

Cet animal d'un tempérament nerveux, naturellement irritable, n'a pas tardé à donner tous les signes d'une grande inquiétude et d'une vive stimulation.

Après une demi-heure, il ne tient plus en place, présente des tremblements musculaires, particulièrement dans les muscles des membres et de l'encolure. Sa respiration est plaintive et il hennit souvent.

Laissé seul à l'écurie, il s'agite de plus en plus, ce que dénote le désordre de la litière, il parvient même à se détacher et se

met à faire les cent tours à une allure particulièrement accélérée. Au bout d'une heure environ, on le retrouve ainsi, respirant bruyamment, et *couvert d'une sueur très abondante*.

Six heures après, il est un peu moins agité, mais piétine toujours sur place ; il a une physionomie particulièrement hébétée et *salive d'une façon anormale*.

Le soir, espérant que tout disparaîtrait, nous laissons l'animal, après l'avoir solidement attaché, mais notre surprise a été grande en le retrouvant, le lendemain matin, mort dans un coin de l'écurie, les membres raides et le corps dans l'attitude de l'animal qui s'est débattu jusqu'au dernier moment. Il avait d'ailleurs brisé sa longe et les dégâts qu'il avait faits témoignaient de la violence des accès qu'il avait dû prendre avant de mourir.

Cette expérience est confirmative de ce que nous disions plus haut et démontre aussi que, même dans l'espèce du cheval, les effets de la morphine peuvent varier notablement d'un sujet à l'autre.

La morphine chez l'âne. — Chez l'âne, tout se passe comme chez le cheval : des injections progressives de chlorhydrate de morphine, pouvant atteindre 50 centigrammes, 1 gramme à 1 gr. 50 ou 2 grammes, apprennent que le symptôme dominant est, dès le début, l'excitation, qui prend une importance de plus en plus grande au fur et à mesure que les doses sont surajoutées.

Comme chez le cheval, on constate la raideur des membres pendant les mouvements de déplacement, qui s'exécutent aussi au rythme de l'amble ; mieux que chez le cheval, on peut étudier l'ivresse opiacée, avec besoin de marcher, titubation, incoordination motrice, etc.

L'hypersécrétion sudorale, la salivation exagérée, l'accélération cardiaque, l'hypertension artérielle ne font pas défaut, et, quand la quantité d'alcaloïde est toxique, l'animal tombe sur le sol où l'agitation se continue. Cependant, si d'emblée on introduit dans la veine jugulaire d'un âne 1 gr. 50 à 2 grammes de chlorhydrate de morphine, il tombe lourdement et reste étendu sans mouvement, comme plongé dans un coma profond ; les yeux, largement ouverts, pirouettant dans l'orbite ; la conjonctive congestionnée ; le cœur accéléré, le pouls mou et dépressible indiquant une hypotension notable ; la respiration ralentie et irrégulière, saccadée, plaintive.

Enfin, dans ces conditions, la mort survient après une série de secousses convulsives assez violentes, ou même au milieu d'une grande crise tétaniforme.

II. EFFETS APPARENTS DU MORPHINISME CHEZ LES BOVINS

Mes expériences sur les animaux de l'espèce bovine ont été faites sur des sujets de race, de taille et d'âge assez différents, auxquels j'ai injecté, dans des conditions variées, des doses très diverses de chlorhydrate de morphine. Or, chez les bovins comme chez les solipèdes, à quelque moment de l'action que ce soit, je n'ai jamais pu saisir une phase de narcose médicamenteuse qui autorise à dire que la morphine est un hypnotique dans cette espèce. J'ai toujours vu se succéder, à l'état physiologique, l'ivresse agitante et l'agitation avec hyperexcitabilité, proportionnelles, quant à leur

intensité et à leur durée, à la dose d'alcaloïde administrée. Lorsque les animaux paraissaient calmés, c'était seulement neuf ou dix heures après le début de l'expérience, quelquefois plus ; encore ce calme ne ressemblait-il en rien à celui que l'on est convenu de qualifier de sommeil narcotique.

Voici d'ailleurs un résumé assez fidèle des manifestations apparentes du morphinisme chez les bovidés :

Vingt à trente minutes après l'injection hypodermique de 25 à 50 centigrammes de médicament, pour des sujets de poids moyen, on voit apparaître des mâchonnements réitérés avec mouvements de diduction presque continus ; la salive, sécrétée en plus grande quantité, apparaît aux commissures et s'écoule en jets visqueux et filants, puis rapidement surviennent des phénomènes de surexcitation bien évidents.

L'animal ne peut rester au repos, il piétine sans cesse, se déplace constamment en montrant cependant une certaine raideur dans ses mouvements, et parfois quelques tremblements musculaires. La respiration est irrégulière ; le pouls tendu et rapide.

Quand l'action excitante commence à s'épuiser, le sujet, affaibli et fatigué, s'agite beaucoup moins ; son facies, déjà modifié pendant les premières phases, est morne et abattu ; son regard est vague sans expression ; on constate aussi une sorte d'inconscience intellectuelle sans aucune tendance au sommeil ni insensibilité périphérique ; le sujet paraît très indifférent à tout ce qui se passe autour de lui.

Les suites habituelles d'une semblable morphinisation sont simples, l'animal revient peu à peu, mais

lentement, à son état normal; il conserve une sorte d'abrutissement qui persiste encore le lendemain et donne à sa physionomie une expression d'abattement toute particulière.

Quand on atteint les doses de 1 gr. 50 à 2 grammes, comme nous l'avons fait parfois, l'agitation produite dépasse toute limite; la bête est comme affolée et, si elle est laissée à l'étable, elle se déplace constamment d'un côté à l'autre, entraînée dans un mouvement de va-et-vient désordonné devant sa mangeoire.

Les sécrétions sont exagérées; les larmes mais la salive surtout coulent à jet presque continu; le cœur est très accéléré, la pression artérielle augmentée, la respiration saccadée et irrégulière.

Enfin, avec les doses fortes, on peut noter, de plus, des tremblements musculaires avec affaiblissement du train postérieur.

Dans de telles conditions, les manifestations excitantes que produit la morphine peuvent durer longtemps, jusqu'à dix et onze heures, comme nous l'avons vu quelquefois; mais après elles, pendant tout le jour suivant, le sujet est plongé dans une torpeur des plus profondes, avec tristesse, apparence somnolente et perte des forces.

Cette description générale des effets de la morphine, chez les bovidés, est en tous points conforme à ce que nous avons vu dans tous les cas; c'est ce que nous justifierons encore en terminant par l'exposé d'une expérience choisie dans nos séries :

EXPÉRIENCE V (3 août 1891).

Dès 9 heures du matin, j'injecte, dans le tissu conjonctif d'une génisse pesant 178 kilogrammes, 50 centigrammes de chlorhydrate de morphine, rigoureusement dosés et dissous dans 5 grammes d'eau, suivant le procédé indiqué pour l'administration de ce médicament aux vaches que l'on veut calmer. Le premier symptôme que j'ai noté est un mâchonnement particulier, non accompagné de grincements de dents ; de simples mouvements de diduction.

La bête cherche à manger et, comme elle n'a rien devant elle, s'attaque à sa litière.

Bientôt apparaissent des signes d'inquiétude et d'impatience, mais ce n'est pas encore de l'excitation franche.

C'est au bout d'une demi-heure, que l'animal commence à donner des signes d'une vive agitation ; il piétine sur place, bondit d'un côté à l'autre en beuglant et se met à commencer un mouvement perpétuel de va-et-vient latéral devant sa mangeoire.

Ce mouvement a duré aussi longtemps que la phase d'excitation ; l'animal se portait alternativement de droite à gauche et de gauche à droite, aussi loin que le lui permettait la longueur de sa longe, se frottant le fanon contre la pierre et ne paraissant pas s'apercevoir de l'usure et de la plaie qu'il déterminait ainsi sur les parties frottées.

Il semblait donc insensible à la douleur, s'agitant et se déplaçant toujours malgré les efforts faits pour l'immobiliser.

Vers les 11 heures, soit deux heures après l'injection, une salivation abondante a commencé à se montrer et s'est continuée en un écoulement ininterrompu pendant toute la durée de l'expérience.

La circulation et la respiration participent à l'excitation générale et à l'agitation.

A part une évacuation d'urines peu abondante, nous n'avons pas vu le sujet rejeter des excréments.

L'agitation ainsi que les principaux symptômes que nous venons de noter se sont continués avec la même intensité, jusqu'à 6 heures du soir ; à partir de ce moment ils se sont atténués et, le lendemain, la bête était seulement un peu déprimée et abrutie.

Dangers de la morphine chez les vaches âgées.

— Ces manifestations apparentes, traduisant une façon toute spéciale de réagir des animaux de l'espèce bovine à la morphine, ne sont pas chez les jeunes différentes de ce qu'elles sont chez les adultes. On ne peut pas, comme chez le chien, dire que les jeunes sont particulièrement impressionnables, car c'est plutôt l'inverse. En revanche, nous avons constaté que, chez les animaux affaiblis et âgés, la morphine est capable de produire des accidents secondaires excessivement graves et d'une nature toute particulière. Nous les avons observés chez deux vaches hors d'âge, affaiblies et usées, dans un état de maigreur extrême, auxquelles nous avons injecté, à l'une 1 gr. 40 à l'autre 2 gr. 50 de chlorhydrate de morphine, dans le tissu conjonctif sous-cutané.

Ces deux vaches, après avoir présenté tous les signes d'excitation précédemment décrits : hyperexcitabilité réflexe, mouvements sur place, hypersécrétion salivaire, accélération du cœur et de la respiration, élévation thermique, etc., sont tombées brusquement sur la litière, huit à dix heures après le début de l'expérience. A partir de ce moment, elles sont restées plongées dans un sommeil comateux, lourd et profond, qui n'était

certainement pas du narcotisme morphinique mais la conséquence d'une congestion encéphalique grave, ayant, dans ses allures, toutes les apparences des effets toxiques caractéristiques de la période de coma de l'ivresse alcoolique.

En effet, à cette phase particulière de l'empoisonnement par la morphine, les vaches étaient absolument incapables de tout mouvement spontané; étendues en décubitus latéral, elles avaient la tête relevée, inclinée de côté et reposant sur l'épaule, attitude qu'elles conservaient malgré tout et d'une façon absolument automatique et inconsciente.

Dans cet état, elles étaient absolument insensibles; on pouvait les frapper, les piquer profondément, sans provoquer le moindre mouvement de défense et la moindre manifestation de douleur sentie. Les extrémités étaient froides, la muqueuse oculaire vivement congestionnée et, pendant toute la durée de l'expérience, nous n'avons jamais vu ni miction, ni défécation spontanées.

Sur une de nos vaches, qui est restée deux jours pleins dans cet état, nous avons dû combattre une météorisation menaçante; débarrasser le rectum des excréments durs, secs et très odorants qu'il contenait et, à l'aide d'une sonde, vider la vessie que distendait une quantité d'urine atteignant 5 litres.

Cette urine, de réaction alcaline, contenait par litre : 32 grammes d'urée, 0,68 d'albumine et 14,008 de sucre.

Au commencement du troisième jour, cette même bête, toujours immobile et insensible, avait 36°,9 de température; ses artères, petites, dures et roulant sous le

doigt donnaient 100 pulsations par minute, alors que l'on ne comptait que 11 mouvements respiratoires.

Nous n'avons pu faire l'autopsie complète que d'un seul de nos sujets, mais cela nous a suffi pour constater que les symptômes qui viennent d'être décrits étaient liés à des lésions graves des centres nerveux.

Nous avons relevé une congestion intense de tout le système vasculaire encéphalique; les méninges, les vaisseaux sous-arachnoïdiens, la substance cérébrale et cérébelleuse étaient gorgés de sang; à la coupe, la substance nerveuse montrait un piqueté rougeâtre caractéristique, il y avait en somme tous les signes d'une congestion encéphalique non douteuse et très accusée.

Dans un travail antérieur, nous avons insisté sur l'intérêt que nous voyons à rapprocher les symptômes graves de congestion encéphalique que nous avons produits par la morphine, chez les vaches, des manifestations pathologiques dont l'ensemble constitue ce que les cliniciens vétérinaires appellent « la fièvre vitulaire ». Ici nous ne soulignons qu'un point, c'est l'impossibilité évidente dans laquelle on se trouve de produire, chez les bovidés, une narcose morphinique normale; les derniers accidents dont nous venons de parler sont intéressants à mettre en parallèle avec les modifications de la pression sanguine que nous étudierons plus loin.

En effet, nous constaterons que les phénomènes d'excitation que produit la morphine chez le bœuf sont accompagnés d'une augmentation de la pression artérielle, ce qui est l'inverse de ce qui se voit chez le

chien, mais nous verrons aussi qu'au bout de plusieurs heures, lorsque les symptômes d'excitation commencent à se calmer, ils sont remplacés par la période d'abrutissement ci-devant décrite, donnant l'illusion d'un narcotisme tardif, tandis que la pression vasculaire baisse d'une façon notable.

Cette baisse de la tension artérielle, signal de l'effet déprimant, est à coup sûr le début d'une dilatation vasculaire; celle-ci s'exagérant du côté de l'encéphale détermine la congestion de ses différentes parties et c'est seulement comme *congestif* que la morphine peut devenir calmante chez les bovins.

Mais cette narcose éloignée, secondaire, n'est pas comparable à celle que montrent, dès le début, les animaux que la morphine endort, par action déprimante directe sur leurs éléments cellulaires.

D'ailleurs nous venons de constater que ces effets congestifs sont parfois redoutables, de telle sorte que, physiologiquement, il ne faut pas compter sur la morphine pour calmer les animaux bovins et produire des effets somnifères.

Leurs cellules nerveuses cérébrales, comparables en cela à celles de quelques sujets de l'espèce humaine, ne sont pas aptes à subir l'influence directe de cet alcaloïde; quand, de ce côté, ils présentent des modifications, ce n'est que par contre-coup et consécutivement à un trouble dont le point de départ est dans un autre système.

III. EFFETS APPARENTS DE LA MORPHINE CHEZ LE CHAT

Les modifications physiologiques produites par la morphine chez le chat ont un cachet particulier par suite de l'excitation qui, à toutes les doses et à toutes les phases de l'action, domine l'ensemble des effets.

Cette excitation est naturellement proportionnelle en intensité avec la quantité de médicament injectée; elle s'accompagne toujours de désordres évidents dans les fonctions du cerveau et n'aboutit ainsi qu'à des manifestations convulsives, pouvant aller jusqu'à la crise tétanique violente et mortelle si la dose est trop forte.

Si on procède par injections hypodermiques, progressivement croissantes, sur des chats adultes de taille moyenne, on voit apparaître et s'exagérer peu à peu toutes les manifestations habituelles du morphinisme chez ces animaux.

La dose de 0,0025 provoque ordinairement des nausées, des vomissements et une excitation très légère, fugace, sans hyperexcitabilité et sans aucune suite fâcheuse.

Si l'on atteint 0,005, même en fractionnant l'administration, on constate que l'hyperexcitabilité s'accuse plus nettement et se traduit par de l'inquiétude, des mouvements sur place, une agitation perpétuelle qui pousse l'animal à tourner dans toutes les sens, à bondir sans causes apparentes, à s'accrocher aux corps environnants et à prendre des attitudes bizarres.

Si l'on arrive jusqu'à 10 ou 15 milligrammes, l'excitation et les désordres cérébraux sont encore plus apparents.

L'animal très agité a des hallucinations, il regarde dans le vide et gronde furieusement ; cependant il n'est pas agressif, le plus léger bruit l'effraie et le fait tressaillir ; il ne paraît pas distinguer nettement les objets environnants, il exécute des mouvements désordonnés et sans suite, ne répond à la voix que par des signes de frayeur et se précipite contre les parois de la cage, qu'il semble ne pas apercevoir.

Il est en somme plongé dans une sorte d'ivresse agitante qui, à aucun moment, n'est suivie de stupeur ni de sommeil.

À cela il faut ajouter que l'hyperexcitabilité réflexe est très grande, que l'hypersécrétion salivaire est notable, que la pupille est dilatée, que la respiration et le cœur sont accélérés et que la pâleur des muqueuses ainsi que le refroidissement des organes périphériques indiquent une vaso-constriction qui se prolonge pendant toute la durée de l'action du médicament.

Si l'on ne dépasse pas ces proportions d'alcaloïde qui, en moyenne, représentent une dose de 5 à 6 milligrammes par kilogramme, les choses ne se compliquent pas davantage, les sujets se rétablissent lentement et toujours sans présenter le moindre signe de narcose morphinique.

Mais on peut, comme nous l'avons fait aussi, essayer les effets des doses plus élevées et atteindre 2 grammes à 3 grammes par kilogramme, doses fortes mais non mortelles cependant. On exagère ainsi considérable-

ment les symptômes précités et on voit apparaître certaines particularités dignes d'être soulignées.

D'abord l'absence constante des vomissements qui se manifestent assez souvent à la suite de l'administration des doses faibles, mais que nous n'avons jamais vus après l'injection de 2 à 3 centigrammes par kilogramme. On constate une gêne évidente des mouvements ; l'animal est toujours très excité, mais, si on le laisse en liberté, il se déplace et prend une démarche raide et sautillante. Les articulations des membres ne se fléchissent pas ou très mal, le sujet trotte et paraît marcher sur des ressorts ; il danse plutôt qu'il ne marche, et manifeste une sorte d'appréhension à poser ses pattes sur le sol. Chez un de mes sujets d'expérience, ces mouvements sautillants étaient tellement accusés, que, quand l'animal voulait fuir, il le faisait par bonds successifs et répétés, à la manière des rats.

En même temps, détail non encore signalé, le train postérieur s'affaisse, ce qui donne au chat l'attitude hyénoïde du chien morphinisé, moins la faiblesse excessive que présente toujours ce dernier animal.

Le mode de déambulation, dont nous venons de parler, provient probablement d'une hyperesthésie des extrémités ; Calvet l'a observé déjà chez l'homme et chez le chien, et en donne même explication.

Toujours avec les doses fortes, vers la fin de l'expérience, une heure et demie ou deux heures après l'injection, on peut voir apparaître chez le chat des contractions partielles dans certaines régions du corps, dans les pattes, dans les muscles de la face et des oreilles ; contractions se transformant bientôt en véri-

tables secousses convulsives, pendant lesquelles les oreilles sont reportées brusquement en arrière, tandis que les yeux sont tirés au fond des orbites, cachés par les paupières, qui se ferment spasmodiquement en même temps que les lèvres sont relevées et les pattes antérieures violemment reportées en haut et en avant.

Ces secousses convulsives doivent faire le pendant de celles que nous avons déjà signalées, chez le chien à qui la morphine a été injectée à dose exagérée ; elles se produisent dans les mêmes conditions, ont des caractères communs, avec cette différence cependant, c'est que, chez le chien, elles se montrent pendant la narcose morphinique, tandis que chez le chat, elles surviennent en pleine période d'excitation.

A partir de 4 centigrammes par kilogramme, la morphine est ordinairement mortelle pour le chat, mais quelle que soit la dose injectée, on ne rencontre jamais la moindre tendance à la narcose, parmi les symptômes graves que présente l'animal avant de mourir.

Avec 6 à 8 centigrammes par kilogramme, en très peu de temps, dix à quinze minutes au plus après l'injection, l'excitation est au paroxysme ; les animaux sont comme furieux et se livrent à une course folle ; ils ne distinguent plus aucun des objets qui les environnent, bondissent dans tous les sens, donnant de la tête avec violence contre les parois qui les emprisonnent.

L'hyperexcitabilité est à son comble ; le moindre contact, le moindre bruit provoque des mouvements désordonnés et des miaulements désespérés. La bouche est maintenue entr'ouverte, la salive est sécrétée en abondance et tombe goutte à goutte sur le sol ; le plus

souvent aussi, les voies respiratoires sont encombrées par du mucus qui s'échappe par les narines et semble gêner le libre passage de l'air. La pupille est dilatée à l'excès et l'approche d'une lumière, même très vive, ne l'a fait pas resserrer.

Habituellement, cinquante minutes ou une heure après l'apparition des premières manifestations, on voit survenir les secousses convulsives partielles dont il a été question plus haut. D'abord localisées dans certains groupes musculaires, elles commencent par se montrer à des intervalles bien déterminés, puis se rapprochent de plus en plus en prenant une violence excessive et, finalement, arrivent à se succéder sans interruption et prennent tous les caractères des secousses tétaniques que détermine la strychnine.

La scène se termine par une crise véritable, pendant laquelle les animaux tombent brusquement sur le sol, les membres crispés et rassemblés convulsivement sous le ventre ; les oreilles dressées, les globes oculaires maintenus au fond de l'orbite, les paupières closes, les mâchoires animées de mouvements saccadés, ressemblant à des tremblements convulsifs.

La respiration est naturellement suspendue et, pendant la crise, les sujets peuvent mourir ; mais le plus souvent aussi, on observe des rémissions et des successions de deux ou trois accès.

Les animaux meurent au milieu de l'un d'eux sans avoir été calmés un seul instant.

Nous avons dit et vu que, chez le chat, 4 centigrammes de morphine par kilogramme représentent une dose

mortelle ; ceci se rapporte aux animaux adultes seulement, car, contrairement à ce qui est la règle chez l'homme et chez le chien, les jeunes chats sont moins sensibles à l'intoxication morphinique que les animaux adultes ; ils peuvent, en effet, supporter assez facilement 5 centigrammes par kilogramme et ne meurent pas à la suite des crises convulsives que ces proportions fortes peuvent provoquer chez eux. C'est ce qui résulte d'expériences faites par nous au cours de ces recherches.

IV. MANIFESTATIONS DU MORPHINISME CHEZ LE PORC

Des expériences que nous avons faites, il ressort que les animaux de l'espèce porcine, non seulement appartiennent à la catégorie des espèces que la morphine ne narcotise pas, mais offrent à l'égard de cet alcaloïde une résistance assez remarquable.

Des injections hypodermiques de chlorhydrate de morphine, à dose progressivement croissante, depuis 5 milligrammes jusqu'à 12, 16 et 20 centigrammes par kilogramme, déterminent seulement des manifestations excitantes, que la citation de quelques expériences inédites fera connaître :

EXPÉRIENCE VI (5 et 15 janvier 1891).

A. Jeune porc de 24 kilogrammes ; très calme et peu excitable. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine (5 milligrammes par kilogramme). Après quatre minutes, mouvements des mâchoires ; l'animal fait craquer ses dents comme s'il cassait un os. Six minutes après, inquiétude manifeste, allant pro-

gressivement en augmentant et se transformant en agitation avec hyperexcitabilité. Les mâchonnements continuent, la salive coule, mais la bouche est maintenue à demi ouverte. Pas la moindre tendance à la narcose.

B. Dix jours après, au même animal, on injecte 24 centigrammes de morphine. Comme la première fois, mâchonnements; grincements de dents; excitation; accélération du cœur, de la respiration; élévation de température.

L'animal, très inquiet, trotte; les mouvements sont raides, les articulations se fléchissent à peine. La bouche est maintenue entr'ouverte comme chez le chien à rage mue; hypersécrétion salivaire. Une heure et demie après l'injection, l'animal est toujours très agité, il marche sans cesse, ses mouvements sont brusques et on ne peut le maîtriser. On n'a pas vu la moindre tendance au sommeil.

EXPÉRIENCE VII (21 janvier 1891).

Jeune porc, 27 kilogrammes, criard et méchant. Injection hypodermique de 1 gr. 08 de morphine (4 centigrammes par kilogramme). Cinq minutes après, les premiers signes d'inquiétude et d'agitation se montrent et s'aggravent peu à peu. L'animal mâchonne, crie, trotte; il est très excitable, fuit à l'approche, mais limite ses mouvements à un cercle assez restreint.

Une chose me frappe : c'est la pâleur de son tégument qui a pris une teinte blafarde, cadavérique. Quand on cherche à arrêter le sujet pour l'examiner de plus près, il se met à fuir comme affolé et court à fond de train. La bouche est maintenue ouverte et la salive coule abondamment. La pupille est très dilatée. Pas de narcose; rétablissement complet dès le lendemain.

EXPÉRIENCE VIII (28 janvier 1891).

Porc de 27 kilogrammes; injection de 2 gr. 16 de morphine (8 centigrammes par kilogramme) dans la veine auriculaire. Presque aussitôt des symptômes d'excitation se manifestent;

l'animal se débat sur la table et, abandonné dans le laboratoire, se met à courir en grognant bruyamment. Comme dans d'autres expériences, nous relevons : hyperexcitabilité considérable, intensité et violence extrêmes des réflexes; tremblements musculaires; mouvements des mâchoires qui sont maintenues entr'ouvertes; hypersécrétion salivaire; la salive coule abondamment en jets filants et continus. Le sujet, effrayé par le bruit ou l'approche de l'homme, cherche à fuir en courant, mais ses mouvements ne sont pas libres; le train postérieur est raide et très faible.

Cet état persiste toute la soirée, sans apparence de dépressions ni de sommeil, mais le lendemain le rétablissement est complet.

EXPÉRIENCE IX (11 février 1891).

Dans un précédent essai nous avons constaté que les doses de 15 à 18 centigrammes de morphine par kilogramme exagèrent les symptômes habituels, mais sont tolérées par les animaux bien portants et vigoureux, sans menace d'accidents mortels. Il faut atteindre 20 à 25 centigrammes par kilogramme pour arriver aux proportions toxiques. En voici une preuve :

Porc de 35 kilogrammes. Injection hypodermique, en plusieurs fois, de 16 grammes de morphine (près de 25 centigrammes par kilogramme). Quinze minutes après, l'agitation est extrême, mais les mouvements sont très difficiles. Le porc, excessivement excitable, marche comme sur quatre piquets, mais le train postérieur surtout est très affaibli. Ouverture de la bouche, mâchonnements; hypersécrétion salivaire excessive, la salive s'écoule par jets visqueux, abondants et continus. Pupille très dilatée.

Quatre heures après, notre porc est sur le flanc, incapable de se tenir debout, haletant. Les membres et tous les muscles du corps sont animés de mouvements saccadés et ininterrompus qui prennent bien vite les caractères de véritables crises d'apparence épileptiforme. Un accès de tétanisme violent survient soudainement, après quoi l'animal meurt.

Si, pour simplifier les choses, nous condensons ces faits, et ceux que nous avons obtenus encore dans d'autres expériences, en un récit synthétique et sommaire, nous donnons du morphinisme chez le porc la description suivante :

A 5 milligrammes par kilogramme, l'action s'annonce par des mouvements des mâchoires, l'animal fait craquer ses dents comme s'il cassait un os et semble éprouver, du côté de la cavité buccale, des sensations désagréables. A cela s'ajoutent l'inquiétude, l'agitation avec hyperexcitabilité, l'hypersecretion salivaire; mais pas de narcose, pas de faiblesse musculaire, rien de ce qui caractérise le sommeil opiacé.

Si on augmente les doses, les manifestations précédentes s'exagèrent et à elles s'ajoutent certaines modifications complémentaires.

C'est d'abord la raideur musculaire, qui a pour conséquence une gêne notable des mouvements; les articulations se fléchissent avec peine, l'animal trotte et semble courir sur des piquets; le train postérieur est particulièrement raide, mais ne montre pas cet affaissement typique qui donne aux chiens l'attitude hyénoïde. Ensuite, on observe toujours et proportionnellement à la dose une exagération de l'hypersecretion salivaire; la salive visqueuse, filante et claire peut arriver à couler à jet continu.

Enfin, quand le tégument du sujet n'est pas pigmenté, il est un changement de couleur qui frappe la vue de l'observateur : c'est une pâleur exagérée de l'épiderme, qui diffère de la teinte normale du porc, comme la face blême du cadavre humain diffère de la

physionomie d'un sujet en pleine santé. On ne peut voir, dans ce fait, que le résultat d'une vaso-constriction périphérique très prononcée, que nous révélera d'ailleurs plus loin l'étude de la pression artérielle.

Afin de savoir comment la morphine à dose toxique peut tuer le porc et si, dans les dernières phases de l'empoisonnement, elle n'est pas capable de provoquer chez lui un peu d'hypnose, nous en avons injecté des doses progressivement croissantes dans la veine auriculaire, allant jusqu'à 7 à 8 grammes chez des animaux pesant de 30 à 35 kilogrammes. Nous avons vu se dérouler alors rapidement, et à leur maximum d'intensité, tous les symptômes précédemment décrits : agitation extrême, gêne locomotrice, raideur des membres, accélération du cœur et de la respiration, dilatation pupillaire, hypersécrétion salivaire, etc. Cet état de choses peut durer deux heures et demie environ, après quoi apparaissent des tremblements intenses dans les muscles du train postérieur et des intermittences respiratoires fréquentes.

A partir de ce moment, les choses marchent vite ; les tremblements se généralisent promptement en s'exagérant et, soudainement, l'animal tombe sur le sol, plongé brusquement dans un violent accès de tétanisme qui dure quelques secondes, tue le sujet ou se calme, ce qui est plus fréquent.

Cependant, après cette violente secousse, l'animal n'est plus dans les mêmes conditions, il cherche bien à se relever, mais, paralysé du train postérieur, il n'y parvient pas et ne réussit qu'à se traîner péniblement à l'aide des membres de devant.

Les crises tétaniques peuvent se répéter à des intervalles plus ou moins espacés, mais elles ont toujours pour résultat d'affaiblir considérablement les animaux qui, bientôt, sont obligés de rester sur le flanc, incapables de se relever, ayant perdu même l'énergie qu'ils avaient conservée jusqu'alors dans le train antérieur. A cette phase de l'intoxication, la respiration et le cœur sont très faibles, très accélérés et la température peut atteindre 41 ou 42 degrés.

Tout ceci peut durer assez longtemps, trente à quarante-cinq minutes, ou une heure, mais aboutit finalement à une crise tétanique dernière, aussi violente et aussi typique que les autres, pendant laquelle le sujet meurt.

Quant à l'état des fonctions du cerveau, pendant que la morphine agit, il est assez difficile de s'en rendre compte chez le porc dont le facies, fort peu expressif à l'état normal, ne l'est pas davantage après la morphinisation.

Nous n'avons pu noter que des manifestations plus marquées de frayeur, mais tout nous pousse à croire que les fonctions du cerveau sont modifiées, car, en plus de la terreur qu'il traduit, le porc morphinisé paraît avoir une sorte de délire agitant avec hallucination ; du reste, il ne distingue pas nettement les objets et présente certainement un trouble de la vision.

Quoi qu'il en soit, parmi les autres animaux, le porc a vis-à-vis de la morphine une tolérance exceptionnelle, puisque, par la voie hypodermique, il faut en moyenne 20 centigrammes de ce poison pour arriver à déterminer la mort. Nous verrons que la résistance de la chèvre a d'autres caractères bien distinctifs.

V. EFFETS APPARENTS DE LA MORPHINE CHEZ LES SUJETS
DE L'ESPÈCE CAPRINE

Deux faits importants ressortent de l'étude que nous avons faite de l'action de la morphine chez les animaux de l'espèce caprine :

1° L'absence de modifications cérébrales, caractérisée non seulement par l'absence de toute manifestation de narcotisme, mais encore par la conservation de l'intelligence, faisant que l'on ne voit jamais une chèvre morphinisée montrer des hallucinations, du vertige, pas plus d'ailleurs que du collapsus.

2° La résistance vraiment remarquable des caprins aux doses fortes de morphine, résistance qui est telle que l'on peut injecter des doses énormes de ce médicament dans le tissu conjonctif, voire même dans les veines, sans réveiller les symptômes très graves et rapidement mortels qu'elles devraient produire.

Les effets des doses moyennes (5 à 10 centigrammes par kilogramme) de morphine chez la chèvre s'annoncent habituellement par des manifestations d'inquiétude ; la bête pousse des bêlements plaintifs, dresse les oreilles au moindre bruit, piétine sur place et surtout a des mâchonnements réitérés avec mouvements des lèvres, semblant indiquer qu'elle éprouve, du côté de la bouche, des sensations particulières un peu désagréables. D'ailleurs, ces mouvements des mâchoires et des lèvres, que nous signalons, se continuent assez longtemps et se transforment progressivement en un

besoin de mordiller, qui fait que la chèvre saisit avec les dents les objets environnants et prend avec avidité les aliments qu'on lui présente.

Chez le cheval, chez le bœuf, mais surtout chez le porc, nous avons déjà noté ces mouvements des mâchoires, nous les verrons encore chez le mouton et les soulignons tout particulièrement ici, car nous aurons à y revenir à propos de l'apomorphine. Nous trouverons de ce côté une première comparaison très intéressante à faire.

Petit à petit, chez la chèvre morphinisée, apparaît une raideur du système musculaire, qui fait que la bête redresse fortement l'encolure en arrière et éprouve quelque difficulté à se déplacer ; les articulations sont raides ; les membres, surtout les postérieurs, se déplacent comme des piquets.

A peine quelques troubles respiratoires ; un peu d'hyperexcitabilité avec tendance au mouvement, qui fait que l'animal se promène ou piétine sur place.

Malgré cela, la physionomie de l'animal en expérience ne change pas, l'intelligence semble intacte ; la bête s'inquiète de ce qui se passe autour d'elle, répond à la voix, suit la personne qui lui offre des aliments et les accepte avec satisfaction.

A l'approche d'un chien, son attitude devient défensive et on peut la voir présenter le front comme si elle voulait donner un coup de tête.

On observe aussi parfois de l'hypersécrétion salivaire, mais ce symptôme habituel est plus ou moins marqué, suivant les doses et suivant les sujets.

L'injection de 20 centigrammes par kilogramme,

même dans la veine, produit une simple exagération des symptômes précédents, sans modifier davantage l'état cérébral du sujet. Quand la dose n'a pas été mortelle, l'animal se rétablit assez vite et, progressivement, disparaissent tous les troubles ci-devant décrits.

Quand on injecte d'un seul coup une dose mortelle de morphine dans le tissu conjonctif, pour suivre le développement graduel des symptômes toxiques, on voit se succéder avec plus d'intensité toutes les manifestations précédentes, auxquelles s'ajoutent des tremblements musculaires généralisés, qui se montrent d'abord sous forme de frissons périodiques qui vont en s'aggravant et en s'exagérant au point de se transformer en crises véritables qui secouent violemment le corps du sujet.

A cette phase, les troubles respiratoires deviennent alarmants ; les inspirations sont pénibles et profondes ; la bouche est ouverte ; la langue, sortie avec force, est violacée ; le sujet a l'aspect d'un animal qui asphyxie. Mais il n'y a toujours pas de changement du côté du cerveau. Même aux limites les plus extrêmes de l'intoxication, on ne voit ni perte de l'intelligence, ni hallucinations, ni vertige, ni manifestations d'ivresse agitante.

Rapidement les symptômes s'aggravent, les convulsions se rapprochent en s'exagérant, la bête se tient debout avec peine ; elle est agitée de tremblements généraux et tombe sur le sol. Peu à peu les mouvements convulsifs s'affaiblissent, seule la difficulté de respiration persiste et, quand survient la mort, il n'y a pas de crises plus violentes.

Mais, pour arriver à obtenir ces phénomènes d'in-

toxication, il faut, lorsque les animaux sont jeunes et bien portants, administrer des doses très fortes, car, nous l'avons dit, la chèvre offre encore une résistance fort remarquable à l'empoisonnement par la morphine.

Un de nos sujets d'expérience a supporté *45 centigrammes par kilogramme*; il est vrai que d'autres ont été tués par des quantités plus faibles. Mais, sans exagérer, nous pouvons admettre qu'une chèvre en bon état peut parfaitement tolérer la dose de *25 à 30 centigrammes par kilogramme*. On peut même introduire cette proportion énorme dans une veine, si on a le soin de la fractionner et de l'injecter dans un intervalle de deux heures au moins.

Ces chiffres sont suffisamment éloquents, surtout si on les met en parallèle avec ceux qui représentent les doses mortelles du même alcaloïde chez d'autres animaux.

La morphine chez le mouton. — L'étude du morphinisme chez le mouton est moins intéressante; mais d'ailleurs, à part la résistance de ces animaux qui est beaucoup moins grande, elle diffère assez peu de celle que nous avons faite chez la chèvre. Ce sont les mêmes symptômes apparents du côté des mâchoires, qui sont animées de perpétuels mouvements de diduction avec grincements de dents; du côté de la locomotion, de l'attitude générale du corps, des fonctions cérébrales, etc. Aussi nous contentons-nous d'enregistrer ici ces seules constatations que nous ne développerons pas.

VI. RÉSUMÉ ET COMPARAISON DES RÉSULTATS ET FAITS PRÉCÉDENTS.

En résumé, à part les animaux de l'espèce caprine, chez lesquels nettement les fonctions du cerveau semblent peu ou pas modifiées par la morphine, les influences cérébrales de cet alcaloïde dans les autres espèces ne sont pas douteuses. Seulement, dans une première catégorie, ces influences sont dépressives et se manifestent par de la narcose et du sommeil ; dans une deuxième, elles sont excitantes et se manifestent par de la stimulation et une sorte d'ivresse agitante avec troubles évidents des fonctions.

Le sommeil des animaux narcotisés, le chien notamment, s'annonce par de la salivation, parfois des nausées et des défécations, de l'inquiétude ; il est précédé et s'accompagne d'un affaiblissement considérable du train postérieur et d'une hyperexcitabilité réflexe qui provient, d'une part de la suppression des activités modératrices cérébrales, d'autre part, d'une action de la morphine sur les centres médullaires sensitivo-moteurs. Cette action sur les centres bulbo-médullaires peut d'ailleurs s'exagérer lorsqu'on emploie des doses fortes de médicaments ; on voit alors la morphine manifester des propriétés convulsivantes, produire des secousses, des tremblements réflexes, des mouvements cloniques et aboutir à la convulsion tétanique. Pendant le sommeil morphinique, les sécrétions sont suspendues ainsi que le péristaltisme intestinal.

Chez les animaux non narcotisés, les effets de la morphine s'annoncent par des mâchonnements, mais surtout de l'inquiétude et de l'agitation; un besoin de se déplacer, de marcher, qui est d'autant plus accusé que la dose est plus forte; l'animal est inquiet, excitable; sa sensibilité et sa réflectivité sont modifiées, mais il n'a pas la moindre tendance au sommeil. L'excitation persiste pendant toute la durée de l'action du médicament; elle s'accompagne d'effets hypersécrétoires salivaires et sudoraux et, si la dose est forte, de raideurs et de contractures musculaires produisant des troubles locomoteurs graves. Chez certains animaux, le chat en particulier, les troubles cérébraux sont très apparents et se traduisent par des actes désordonnés, des hallucinations, des manifestations agressives contre des objets imaginaires, etc.; l'affaiblissement du train postérieur est accusé chez le chat et chez le porc; enfin chez le cheval on peut avoir du vertige.

Les actions médullaires, dans cette dernière catégorie d'animaux, semblent être celles que l'on a chez les animaux narcotisés, mais plus pures et plus directes, en ce sens que l'hyperexcitabilité réflexe ne trouve pas une source d'exagération dans la suspension des fonctions du cerveau qui, au contraire, sont ou paraissent stimulées.

Avec les doses fortes elles aboutissent aussi à des effets convulsivants, dans lesquels l'action tétanique semble l'emporter.

Mais une autre particularité sépare encore les espèces narcotisées de celles qui ne le sont pas; c'est la résistance opposée des jeunes sujets de chaque catégo-

rie aux actions de la morphine. Nous avons dit et démontré que si, comme les enfants, les jeunes chiens sont beaucoup plus sensibles à l'action de la morphine que les chiens adultes, c'est l'inverse dans l'espèce du chat. Ici la résistance des jeunes est plus grande que celle des adultes.

Ceci n'a pas lieu de nous surprendre, étant donnée la différence qui existe dans l'action principale de la morphine chez les félins, chez le chien ou chez l'homme.

La morphine, chez l'homme ou chez le chien, est surtout un cérébral, tandis que chez les félins elle est surtout un agent médullaire.

Or, chez l'homme, et chez le chien, le médicament concentrant principalement son action sur le cerveau, la quantité pondérable d'une dose de ce médicament, diffusée dans la masse totale du sang, exercera une action cérébrale en rapport avec le volume de l'organe; c'est ce qui explique l'extrême impressionnabilité des enfants à l'opium, impressionnabilité d'autant plus grande que les enfants sont plus jeunes.

Chez l'enfant, le cerveau constitue, en moyenne, le huitième du poids du corps, tandis que chez l'homme adulte, il représente seulement le quarantième de ce poids.

Le même rapport entre le poids du cerveau et le poids du corps, chez les sujets jeunes et chez les sujets adultes, existe aussi chez les animaux, il s'ensuit que dans l'espèce du chat, la morphine, concentrant principalement son action sur la moelle, les sujets jeunes doivent être moins impressionnables que les adultes pour l'effet dominant du médicament.

Autre chose mérite encore d'être soulignée ici, c'est la constatation que nous avons faite de la résistance remarquable des animaux de l'espèce caprine à la morphine, résistance qui fait qu'ils peuvent supporter 20, 25 à 30 centigrammes par kilogramme de cet alcaloïde, non pas sans être influencés, mais sans présenter de symptômes graves. Cette résistance est d'autant plus remarquable que, dans la même série des animaux excités, nous trouvons un cheval, de 365 kilogrammes, tué par un gramme de morphine sous la peau ; un âne, de 130 kilogrammes, tué par 1 gr. 20 dans les mêmes conditions, un autre de 105 kilogrammes mort *très rapidement* à la suite d'une injection veineuse de 2 grammes. La dose de 8 milligrammes par kilogramme étant sûrement mortelle pour les solipèdes, on peut, sans exagérer, dire qu'une chèvre résiste à une dose de morphine trente-cinq fois supérieure à celle qui peut tuer un âne. Le chat, que la morphine excite aussi, est sûrement tué quand on dépasse 4 centigrammes par kilogramme ; il est dix fois plus sensible que la chèvre.

En prenant la dose de 2 centigrammes, proportion un peu forte, comme représentant celle qui est nécessaire pour plonger dans une narcose morphinique profonde un homme de 65 kilogrammes, non accoutumé au médicament, nous avons vu des chèvres recevoir, sans trop de gêne, le total des doses pouvant faire dormir 400 hommes dans un cas, 420 dans l'autre et 970 dans le troisième.

Sans aucune exagération et en étant même souvent en dessous de la vérité, on peut-dire que la chèvre

peut supporter, sans danger, une dose de morphine 5 à 600 fois supérieure à celle qui est nécessaire pour endormir un individu de l'espèce humaine.

D'ailleurs, dans l'exposé précédent et dans nos expériences personnelles, nous trouvons, au point de vue de la résistance comparative à la morphine des animaux des différentes espèces, des renseignements qu'il y a intérêt à rapprocher les uns des autres :

Sauf variation, tenant à l'âge, l'état de santé, la résistance organique, le tempérament, etc., des sujets, nous pouvons établir que les doses toxiques moyennes de morphine, par la voie hypodermique, sont :

65 milligrammes par kilogramme, pour le chien.			
7	—	—	— le cheval.
9	—	—	— l'âne.
15	—	—	— le bœuf.
4 centigrammes	—	—	— le chat.
20	—	—	— le porc.
40	—	—	— la chèvre.

On voit, en somme, que les animaux des grandes espèces paraissent beaucoup plus impressionnables que les autres aux effets de la morphine et sont, à cet égard, supérieurs au chien.

On pourrait, au premier abord, supposer qu'il s'agit d'une différence de proportionnalité entre le développement des centres encéphalo-médullaires, sur lesquels la morphine a ses électivités, et la masse du corps, mais en tenant compte même du poids du cerveau et rapportant la dose toxique pour un sujet à 1000 grammes de sa substance cérébrale, on arrive encore à constater que les solipèdes ont véritablement, à l'égard de l'al-

caloïde de l'opium, une impressionnabilité particulière et supérieure à celle des autres animaux.

D'ailleurs, en nous servant des poids moyens, indiqués par Colin, pour les différentes parties des centres nerveux des principaux animaux, nous avons établi une série de rapports fort instructifs, entre quelques-uns de ces poids et les doses toxiques de morphine. Nos résultats sont condensés dans le tableau ci-dessous que l'on consultera avec avantage, si l'on tient à être éclairé sur l'impressionnabilité réelle des animaux et de leurs éléments nerveux aux actions de la morphine.

Des chiffres de ce tableau (p. 71) ressortent :

1° La grande résistance des chèvres et des porcs ; mais on constate, de plus, que, si le kilogramme du poids total de ceux-ci est moins résistant que le kilogramme du poids de celles-là, c'est l'inverse qui existe dans le rapport de la dose toxique à 1000 grammes de cerveau, de moelle ou de matière nerveuse ;

2° L'impressionnabilité du cheval, de l'âne et du bœuf, basée sur la dose toxique par kilogramme de poids vif, est supérieure à celle du chat ; mais, quand la comparaison se fait sur le rapport de cette dose toxique à 1000 grammes de cerveau, on voit le chat se rapprocher du cheval et de l'âne, et le bœuf s'en séparer franchement, avec une résistance supérieure. — Nous croyons intéressant de rappeler que les manifestations du morphinisme chez le chat et chez les solipèdes ont de grandes affinités ;

3° En comparant le chien, chez lequel la morphine est avant tout un hypnotique et un cérébral, aux autres animaux qu'elle excite habituellement, on voit que la

	Poids du cerveau	Poids de la moelle	Poids total de l'axe cébro-spinal	Rapport du cerveau au corps	Rapport de la moelle au corps	Rapport de l'axe cébro-spinal au corps	Rapport de la moelle au cerveau	Dose toxique de morphine par kilog. du poids du corps	Dose toxique de morphine pour un sujet	Dose toxique de morphine par rapport à 1000 g. de cerveau	Dose toxique de morphine par rapport à 1000 g. de moelle	Dose toxique de morphine par rapport à 1000 g. de matière nerveuse
Chien	71	18	101,50	1:236	1:944	1:167	1:3,37	0,065	1,10	10,63	61,91	10,83
Poids moyen : 17 kilos.												
Cheval	551	267	896,86	1:650	1:1327	1:396	1:1,92	0,007	2,34	4,54	8,76	2,60
Poids moyen : 335 kilos.												
Ane	294	118	479	1:397	1:991	1:244	1:2,40	0,009	1,05	3,57	8,89	2,19
Poids moyen : 117 kilos.												
Vache	416	225	715	1:798	1:1475	1:464	1:1,84	0,015	4,98	11,97	22,13	6,96
Poids moyen : 332 kilos.												
Chat	21	9	35	1:130	1:305	1:78	1:2,33	0,04	0,10	4,76	11,11	2,85
Poids moyen : 2 kil. 743.												
Porc	132	70	232	1:119,3	1:2250	1:678	1:1,88	0,20	31,50	238,83	450,00	135,00
Poids moyen : 157 kil 500.												
Chèvre	96	48	172	1:390	1:781	1:218	1:2	0,40	15,00	156,25	312,50	87,20
Poids moyen : 37 kil. 500.												

différence entre les doses toxiques, pour 1000 grammes de cerveau et 1000 grammes de moelle, est beaucoup plus grande chez le premier que chez les autres.

Par rapport à l'impressionnabilité de son cerveau à la morphine, la résistance de la moelle du chien est près de quatre fois plus grande, tandis qu'elle est un peu supérieure au double chez le cheval, égale au double chez la chèvre, inférieure au double chez le porc.

Or, chez le chien nous savons que les influences médullaires sont les dernières à se montrer et que pour les provoquer il faut donner des doses fortes de poison, soit par la voie veineuse soit par la voie hypodermique.

On pourrait entrer dans plus de détails dans les constatations fort intéressantes qui ressortent de la comparaison des chiffres de notre tableau et des descriptions pharmacodynamiques que nous avons données et donnerons encore, mais nous nous en tiendrons là, pour laisser aux faits toute la valeur que leur donne la concision.

Dans ce qui précède, se trouve le bilan de nos premières observations des effets apparents du morphinisme chez les animaux, mais les plus intéressants des symptômes précédents seront repris en particulier, dans la deuxième partie de notre travail.

DEUXIÈME SECTION

APOMORPHINE

CHAPITRE PREMIER

LES PROPRIÉTÉS ESSENTIELLES DE L'APOMORPHINE ET LEUR UTILISATION EN PRATIQUE

La propriété essentielle de l'apomorphine, celle qui a surtout motivé son introduction en thérapeutique, est son action vomitive spéciale ; c'est ce qui, au début, a fait accueillir ce médicament avec une véritable faveur, voire même avec un certain enthousiasme.

On a vu en lui un agent précieux, non seulement parce qu'il augmentait la liste des vomitifs, mais aussi et surtout parce que, parmi eux, il se présentait avec des propriétés particulières, nouvelles, très différentes de celles de ses similaires, répondant à des indications bien distinctes et n'ayant pas leurs contre-indications. Comme vomitif, en effet, l'apomorphine s'est présentée d'abord comme un agent fidèle, à effets rapides, certains, actionnant directement les centres bulbaires, sans provoquer la nausée ni la dépression consécutive

des autres vomitifs ; n'intéressant que fort peu l'estomac et respectant complètement l'intestin.

Elle avait encore cet autre avantage très appréciable de pouvoir s'administrer facilement par la voie hypodermique et de permettre son utilisation dans toutes circonstances où il importe d'aller vite et où, pour une raison quelconque, l'administration buccale est difficile ou impossible.

Mais à cette seule indication ne se limitait pas l'usage de l'apomorphine ; elle fut conseillée d'abord à doses faibles, au titre d'expectorant dans le traitement des bronchites, ensuite dans le traitement de certaines névroses.

Tout le monde était d'accord, aussi bien dans les laboratoires que dans les cliniques, pour faire de l'apomorphine un médicament vraiment supérieur et d'autant plus avantageux que sa toxicité fut considérée comme nulle. Bourgeois disait en effet que, d'après ses expériences, *l'apomorphine était à peine toxique*, à des doses assez considérables, ajoutant qu'il serait même difficile d'empoisonner un chien avec ce médicament.

Cette dernière appréciation contient assurément une exagération, mais elle montre combien grande était la confiance accordée à ce vomitif nouveau, qui faisait presque une entrée triomphale dans le domaine de la thérapeutique pratique.

C'était trop beau assurément, et ce premier enthousiasme ne dura pas ; quelques voix discordantes se firent entendre, quelques observations malheureuses, dont on exagéra la portée, jetèrent un certain froid sur la bonne

impression du début et on commença par mettre en garde contre les dangers possibles de l'utilisation de l'apomorphine, démontrant qu'il était peut-être bon de la manier avec prudence et surtout de choisir sa préparation.

Ce fut la débâcle ; il n'en fallut pas davantage pour discréditer presque complètement l'apomorphine, qui fut rapidement délaissée et mise au rang des médicaments classés... mais jamais employés. C'est même assez curieux que de lire actuellement les ouvrages de thérapeutique qui vantent et proclament toujours les grandes qualités de l'apomorphine, pendant que les cliniciens s'abstiennent de l'employer.

C'était peut-être faire œuvre utile que de reprendre l'étude de l'apomorphine et d'attirer de nouveau l'attention sur elle, et c'est ce que déjà nous avons commencé, en 1894, avec le D^r Boyer, en publiant un premier mémoire critique, dans lequel nous avons recherché les causes des contradictions qui pèsent si lourdement sur ce médicament.

L'occasion, qui, d'autre part, nous était offerte, par nos recherches de pharmacodynamie sur la morphine, de comparer l'apomorphine à l'alcaloïde d'où elle dérive, était trop engageante pour que nous la laissions échapper.

Cependant, dans cette première partie, nous laisserons au second plan la propriété essentielle vomitive de l'apomorphine que nous verrons plus loin, pour nous intéresser surtout aux principaux effets généraux apparents déterminés par ce produit chez les animaux des différentes espèces.

A ce point de vue-là, l'apomorphine a déjà été étudiée par quelques auteurs dont il sera utile au début de rappeler les résultats.

Opinion de quelques expérimentateurs et thérapeutes relativement aux propriétés générales de l'apomorphine. — En 1871, Siebert et Harnack constatent chez le lapin et le chat que le chlorhydrate d'apomorphine détermine une excitation particulière qu'ils attribuent à une action spécifique du médicament sur les centres nerveux.

Cette propriété excitante de l'apomorphine est aussi parfaitement étudiée dans un des mémoires les plus importants qui aient été publiés sur cet agent, sous la signature de David, qui poursuit ses recherches dans le laboratoire et sous la direction de Prévost.

D'après cet auteur, une injection de 2 à 35 milligrammes d'apomorphine au chat produit presque immédiatement des signes de frayeur; l'animal se cache dans les coins, flaire le sol en avant et sur les côtés, fait plusieurs pas en avant et plusieurs pas en arrière, s'agite constamment et, pendant tout ce temps, salive assez abondamment. Quelques minutes après l'administration hypodermique de 6 à 8 milligrammes du même médicament, les lapins sont très excités, se précipitent d'un coin à l'autre de leur cage, se heurtant contre ses parois, frappent des talons, ont une respiration bruyante et rapide et paraissent très effrayés.

Les mêmes effets excitants ont été vus chez le rat et chez le pigeon, que l'apomorphine met dans un état analogue à l'ivresse.

Chez le chien, même observation, une dose un peu forte de l'alcaloïde dont nous nous occupons détermine une agitation, se traduisant parfois par des mouvements de rotation qu'ont observés et signalés également Quehl, Kœlher et Moeller.

Mais à côté de ces phénomènes d'excitation, David a vu l'apomorphine produire de l'affaiblissement musculaire général et lui attribue aussi certains effets modérateurs.

En effet, bien que plusieurs auteurs aient plus particulièrement insisté sur l'action excitatrice de l'apomorphine, on trouve fréquemment des preuves d'une influence dépressive non douteuse sur le système nerveux.

Chez l'homme, notamment, Routy, Challaud, Rabow parlent d'une certaine tendance au sommeil, qui suit l'injection. Pour Max Quehl, les doses fortes ne sont pas émétiques, mais *narcotiques*. Il y a diminution de l'excitabilité réflexe, puis de la parésie des membres postérieurs, de la dépression générale. Cet auteur n'a noté aucune action, ni sur les nerfs moteurs et sensitifs, ni sur les vaso-moteurs; d'après lui, la courbe de la contraction musculaire ne serait pas modifiée.

Bordier a observé des phénomènes de dépression, de la tendance au sommeil « rappelant, dit-il, l'origine de l'apomorphine ».

Harnack qui, avec de faibles doses, a obtenu chez le lapin une excitation forte des muscles volontaires, a vu les doses élevées produire chez le chien de l'*abattement*, de la *somnolence* et une *paralysie complète* :

cependant, dans une phase en quelque sorte intermédiaire, les fortes doses, avant d'aboutir à l'abattement et à la dépression, ont réalisé de violentes convulsions. Bourgeois cherche à expliquer cette dépression finale que détermine l'apomorphine et la regarde comme une conséquence naturelle de la contraction violente du début.

Pour Hayem, le coma et les paralysies sont la conséquence de l'administration des doses fortes; c'est également l'opinion d'Audhoui, qui leur attribue l'affaiblissement musculaire, la titubation, les mouvements en cercle qui précèdent la chute, l'abattement et la dépression.

Ne faisant peut-être pas assez la part de ce qui revient à l'influence nauséuse, Jurasz signale, chez les enfants, un *calme singulier* pendant la période prémonitoire; l'enfant semble devenir tout à coup apathique; il est silencieux, bâille, pâlit et garde les yeux fixés. Il y a assez souvent sécrétion abondante de sueur, de salive, de larmes. Cependant les symptômes de collapsus ne durent pas, les vomissements arrivent et les enfants s'endorment.

Gubler dit que l'apomorphine est dépourvue de toute propriété hypnotique et narcotique, ce qui est également l'avis de Fonssagrives.

Dans la série des classiques et des auteurs ayant plus spécialement fait de la pharmacodynamie comparée, on trouve également des opinions intéressantes à rappeler.

Lauder Brunton dit que l'apomorphine paralyse les fibres musculaires volontaires et involontaires, mais n'affecte ni les nerfs moteurs ni les nerfs sensitifs.

Se basant sur les travaux publiés, Nothnagel et Rossbach établissent que chez les animaux qui ne vomissent pas, le lapin par exemple, les phénomènes dominants sont l'excitation, puis la paralysie du système nerveux. Les centres du cerveau et de la moelle allongée, appartenant à la sphère motrice comme à la sphère sensible, sont influencés et, parmi les symptômes apparents, sont inscrits : la timidité, les mouvements de mâchonnements, de rongement, décrits par Harnack et d'autres, l'accélération respiratoire, des convulsions suivies de paralysie, de dyspnée, etc.

Stohkmann et Dott, faisant observer que l'apomorphine a une composition plus complexe qu'on ne le suppose, font entre elle et la méthylcodéine un rapprochement, basé sur certains de ces effets physiologiques, notamment sur l'action musculaire énergique qu'elle manifeste chez la grenouille.

Les actions respiratoires, circulatoires et les troubles des grandes fonctions qu'elle produit parfois, résulteraient de son électivité sur les centres vomitifs, voisins des centres bulbaires des précédentes fonctions.

Dans sa pharmacologie clinique, Penzoldt répète que les doses fortes d'apomorphine produisent la narcose et tuent les animaux, après un stade d'excitation, au milieu de symptômes paralytiques et par paralysie du centre respiratoire.

Schmiedberg fait remarquer que, bien que dérivant de la morphine, l'apomorphine *n'a pas d'action narcotique* ; elle occasionne au contraire chez les mammifères une excitation intense suivie d'une paralysie du

cerveau et de la moelle allongée, dont les fonctions sont d'abord considérablement modifiées.

Kaufmann, parlant des effets des doses fortes, dit qu'elles produisent une excitation générale pendant laquelle l'animal s'agite continuellement, se déplace et tourne en manège pour, enfin, présenter un affaiblissement du train postérieur et aboutir à une paralysie motrice complète.

Fröhner, donnant une idée générale des actions dominantes de l'apomorphine aux doses fortes, inscrit à leur actif l'excitation violente du système nerveux central, notamment des centres cérébraux de la sensibilité et du mouvement, des centres moteurs du cervelet, des centres vaso-moteurs, respiratoires et cardiaques de la moelle allongée.

Les animaux soumis à ces influences excitantes manifestent une grande inquiétude, se traduisant par des mouvements désordonnés de toute nature et dans tous les sens, avec dilatation pupillaire, accélération du cœur et de la respiration pouvant même aboutir à des convulsions et des attaques épileptiformes.

Les doses mortelles aboutissent promptement à la narcose, avec faiblesse et paralysie des muscles, mais la mort survient habituellement au milieu d'accidents convulsifs par paralysie des centres respiratoires.

En somme, dans les différentes descriptions que nous venons de résumer, on trouve de tout : les troubles nerveux les plus divers, les plus variés, parfois même les plus contradictoires sont attribués à l'apomorphine qui devient ainsi, surtout dans ce qui se rapporte aux observations faites chez l'homme, un

poison bon à toutes les besognes. En effet, chose assez étrange, la même dose, tantôt faible tantôt forte, donne aux uns des convulsions et même du tétanos, tandis qu'elle plonge les autres d'emblée dans le collapsus.

Malgré cela, il est possible d'isoler, dans toutes ces observations, deux sortes de phénomènes bien distincts : 1° des phénomènes d'excitation : agitation, frayeur, spasmes, trismus, convulsions ; mouvements forcés, en cercle, en manège ; vertige, hyperesthésie ; 2° des phénomènes de dépression : somnolence, apathie, abattements, lipothymies, état syncopal, collapsus, hypothermie, affaiblissement, paralysies musculaires ; affaiblissement et arrêt respiratoire ; affaiblissement cardiaque.

Mais il est évident aussi que les auteurs sont encore divisés relativement aux combinaisons symptomatiques de tous ces phénomènes, à l'ordre de leur succession, à leur existence même ; les uns ne s'arrêtant qu'aux phénomènes d'excitation ; les autres insistant à peu près exclusivement sur les symptômes de dépression.

Cependant il en est qui, ayant plus spécialement expérimenté et étudié l'apomorphine sur les animaux à des doses variables, admettent que l'excitation commence et que la dépression lui succède.

Nous verrons plus loin comment il faut comprendre cette succession et dans quels cas la dépression primitive est vraiment possible ; mais avant cela il ne sera pas inutile de rappeler quelles explications et quelles interprétations ont été données déjà, pour justifier les principaux accidents généraux dont nous avons parlé.

Explications diverses des effets attribués à l'apomorphine. — Pour les uns, c'est une question de doses, et on voit incriminer tour à tour les *doses fortes* (Prévost) et les doses trop faibles ou insuffisantes (Chouppe).

D'autres reprochent à l'apomorphine ses origines, et, mettant en doute sa pureté, l'accusent de renfermer de la morphine, ou bien, dans un autre ordre d'idées, supposent que dans le torrent circulatoire elle peut s'hydrater de nouveau et revenir à son état primitif. C'est au moins ce que prétendent Bordier et Dabadie. Ce dernier se demande même si les vomissements que produit parfois la morphine ne sont pas dus à la présence d'une certaine quantité de morphine.

Pour Bourgeois, l'effet hypnotique appartient en propre à l'apomorphine ; il est comparable à celui de la morphine, *mais celle-ci n'intervient pas*.

Bon nombre d'auteurs se rattachent à une explication qui se rapproche beaucoup de la précédente, mais en diffère cependant par ce fait qu'ils invoquent une véritable impureté du produit, impureté ne provenant pas de la seule présence d'une certaine quantité de morphine non transformée, mais d'une préparation défectueuse, ou de l'emploi d'une matière première de qualité inférieure.

Ce n'est plus dans ce cas l'apomorphine qui a tort, mais bien la préparation qui est censée la représenter.

Telles sont, avec leurs explications diverses, les principales opinions émises par les auteurs sur les propriétés générales et les effets apparents produits par l'apomorphine.

Tout cela nous a semblé tellement confus, tellement contradictoire que, malgré l'abondance de travaux déjà publiés, la contribution que nous apportons maintenant à l'étude expérimentale de ce médicament ne sera peut-être pas inutile.

Voilà pourquoi nous donnerons quelques développements à l'exposé des expériences que nous avons faites chez les animaux.

Mais auparavant, nous devons revenir sur la distinction que nous avons établie plus haut, entre le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et le chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Ces deux sels fort différents déjà, quant à leurs caractères et à leurs propriétés physico-chimiques, le sont encore bien davantage par les manifestations physiologiques qu'ils déterminent chez le chien, quand on les administre dans des conditions convenables. Dans ce qui va suivre, on va voir que ceux qui ont accusé la qualité et la pureté du médicament, pour expliquer la diversité des effets obtenus, avaient raison; mais, précisément à cause de cela, on peut regretter qu'ils aient eux-mêmes négligé de décrire *minutieusement* les caractères des sels qu'ils ont employés et qui leur ont donné les actions et les accidents multiples ci-devant résumés.

C'est là pourtant que se trouve probablement la clef de l'explication, non pas de tous les faits, mais de la majorité d'entre eux.

Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et chlorhydrate amorphe. — Les sels d'apomorphine qu'on trouve dans le commerce, vendus sous le même

nom, sous une même étiquette, souvent sans aucune distinction, sont loin de se ressembler.

Nous avons pu en examiner pas mal d'échantillons, conservés au laboratoire ou achetés par nous dans des maisons et des officines différentes, et nous convaincre qu'il est exceptionnel de tomber sur des produits qui se ressemblent absolument.

Cependant, tous ces échantillons peuvent se grouper autour de deux types principaux, bien définis, et bien différenciés par leurs caractères physiques et chimiques essentiels. Ces deux types, déjà connus et complètement décrits plus haut, sont : le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et le chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Les propriétés physiologiques de ces deux catégories de sel étant assez différentes et servant de base à une étude comparative, qui nous paraît avoir quelque intérêt, nous avons poursuivi la plupart de nos expériences avec des produits ayant même origine et qui, parmi les autres, nous ont semblé les plus constants.

Ces produits nous ont été fournis par la maison Merck, de Darmstadt, dont le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, parfaitement blanc, répond aux caractères physico-chimiques indiqués plus haut.

Le chlorhydrate *amorphe*, que nous avons étudié également, avait même provenance, mais dans le détail des réactions et des effets produits il n'a pas été d'une fixité parfaite, nous avons noté des différences qui, bien que légères, suffiront à nous convaincre de l'inconstance plus grande de ce sel.

Malgré cela, ayant en main des éléments qui nous autorisaient à séparer carrément le sel cristallisé du sel

amorphe, nous avons cherché à savoir, du fabricant lui-même, s'il pouvait nous donner la composition et la constitution chimique de chaque produit, espérant trouver de ce côté l'explication des différences existant entre eux.

Or, voici exactement la réponse que nous avons reçue :

« Le chlorhydrate d'apomorphine amorphe s'obtient à côté du chlorhydrate cristallisé au cours de la préparation de l'apomorphine.

« Le sel amorphe a probablement une composition analogue à celle du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, mais la fixation de cette composition par une formule chimique est cependant impossible, par suite même de la nature amorphe du produit, d'autant plus qu'il contient des traces de sel cristallisable qui, jusqu'à présent, n'ont pas été complètement écartées.

« Les réactions chimiques ainsi que l'action physiologique et la manière d'agir des deux sels sont analogues ; à ce point de vue, ils ne montrent point de différence.

« On peut considérer le chlorhydrate d'apomorphine amorphe comme de l'apomorphine qui a perdu la propriété de cristalliser : on prétend, de plus, que la différence essentielle, entre cette combinaison et la préparation cristalline, consiste en ce que cette dernière s'est oxydée au contact de l'air pendant la dernière phase de la formation. »

A part ce dernier renseignement qui nous apprend que *le sel cristallisé a dû subir un degré d'oxydation supérieur au sel amorphe*, nous ne pouvons pas dire exactement en quoi les formules chimiques de ces sels diffèrent l'une de l'autre ; mais nous allons montrer

de suite que physiologiquement, il y a entre ces deux produits des différences capitales et bien tranchées qui font le pendant de celles que nous avons déjà observées et décrites, à propos de l'action d'un certain nombre de réactifs chimiques.

Pour atteindre notre but, nous décrirons complètement l'action physiologique des sels d'apomorphine chez le chien, animal qui, de tous les sujets d'expérience est celui qui se prête le mieux à la différenciation que nous poursuivons et à laquelle nous arriverons, en nous aidant de tous les moyens d'investigation qui nous ont donné des résultats satisfaisants,

CHAPITRE II

EFFETS DES DEUX CHLORHYDRATES D'APOMORPHINE CHEZ LE CHIEN

Une injection hypodermique faible d'apomorphine produit, chez le chien, le vomissement caractéristique que nous étudierons plus loin avec détail, car, pour le moment, nous n'avons en vue que les effets généraux. Or ceux-ci ont été assez bien vus par Feser et résumés dans la thérapeutique de Fhroner.

D'après ces auteurs, les doses de 50 centigrammes à 2 grammes, en injections hypodermiques, ne sont pas mortelles, mais déterminent des symptômes assez caractéristiques ; frayeur, anxiété, agitation, course et mouvement de manège ; plus tard surviennent la titubation, l'affaiblissement du train postérieur, la paralysie et une narcose assez profonde, après laquelle réapparaissent les mouvements de manège. Mais un détail mérite d'être souligné, c'est que, dans les expériences de Feser, l'injection de 20 centigrammes d'apomorphine, dans une veine, plonge les chiens dans un sommeil lourd, avec abaissement de la température rectale. Par la même voie, la dose mortelle est fixée à 50 centigrammes, mais l'auteur a soin d'indiquer que

la sensibilité des animaux est soumise à de grandes différences suivant les sujets.

Cet exposé donne une idée assez juste de ce que peut produire l'apomorphine, chez le chien, particulièrement en injection hypodermique, car les effets obtenus par les auteurs allemands, après introduction du médicament dans la veine, indiquent qu'ils employaient un sel dans lequel dominait l'apomorphine amorphe.

C'est en effet par injection veineuse qu'on arrive le mieux à démontrer les effets différents des deux apomorphines et particulièrement les effets narcotiques du chlorhydrate amorphe.

I. ESSAIS PHARMACODYNAMIQUES SUR LE CHLORHYDRATE CRISTALLISÉ

EXPÉRIENCE X (28 juin 1890).

J'ai trouvé, dans les collections du laboratoire, du chlorhydrate d'apomorphine nettement cristallisé, dont les caractères physiques correspondaient à ceux que nous admettons comme appartenant au sel cristallisé. Il était en fines aiguilles, transparentes, d'un blanc légèrement verdâtre, se dissolvant parfaitement dans l'eau.

J'en prépare une solution à 2 pour 100 qui me sert pour l'essai suivant :

A un chien âgé, bien portant, pesant 12 kilos 500, je pousse, dans la veine jugulaire, 6 centimètres cubes de solution, soit 12 centigrammes de sel.

L'injection n'était pas complètement achevée que les vomissements se sont montrés presque sans nausée et sans efforts ; ils ont été très abondants mais peu nombreux.

Au moment même de l'injection, j'ai noté et vu facilement des troubles du cœur et de la respiration.

Deux minutes s'étaient à peine écoulées quand l'animal, jusqu'à assez tranquille, s'est mis à présenter des symptômes d'excitation d'une violence extrême.

Le facies épouvanté, effrayé par le moindre bruit et l'approche de ceux qui l'observent, il se met à courir d'un côté à l'autre tirant violemment sur la chaîne d'attaché qui le retient et tombant chaque fois qu'entraîné par la brusquerie de ses mouvements il est arrêté par son lien.

La langue hors de la bouche, que remplit une salive mousseuse sécrétée en plus grande quantité ; les oreilles basses, la queue engagée entre les membres postérieurs ; la région lombaire légèrement surbaissée, la pupille démesurément dilatée, il se débat avec une énergie effrayante, bondissant sur place et se démenant avec une fureur qui étonne tous ceux qui l'examinent.

Afin de mieux suivre les effets de cette excitation, on le conduit dans une cour fermée où on l'abandonne librement. Dans ces conditions, il se met à entamer, tout autour de cette cour, une véritable charge à fond de train, qui devient un emballement affolé, quand on le stimule un peu. Au niveau des angles il ne ralentit même pas son allure et, entraîné par la vitesse, tombe fréquemment chaque fois qu'il passe à un tournant.

Plus on le stimule, plus il court, manifestant une véritable terreur, si on cherche à l'atteindre et à le toucher.

Il court ainsi sans répit pendant vingt-cinq minutes, donnant pourtant des signes évidents d'une grande lassitude mais trouvant toujours assez d'énergie pour fuir.

La salive coule en moins grande quantité, mais la langue, démesurément pendante hors de la cavité buccale, est congestionnée, tuméfiée et d'un violet presque noir, conséquence évidente d'une insuffisance d'oxygénation.

Peu à peu l'animal perd ses forces, il respire bruyamment et avec peine et tombe lourdement sur le flanc, exténué et conser-

vant le décubitus latéral et l'inertie la plus complète. Il est toujours effaré et cherche à reprendre sa course, quand on l'approche, mais il finit pourtant par ne plus opposer aucune résistance et se laisse conduire au laboratoire où on peut constater l'accélération extraordinaire du cœur et de la respiration, la vive congestion de toutes les muqueuses et une élévation de la température rectale à 43°2.

On remarque de plus que, sous l'influence de cette course folle, les ongles des pattes sont usés jusqu'au sang, de même que les coussinets plantaires amincis jusqu'à la rosée.

Après dix à quinze minutes de repos, le besoin de courir se fait encore sentir, mais jugeant que l'expérience est suffisamment démonstrative, on fait reconduire l'animal dans sa loge, où il paraît plus calme. Cependant, quatre heures après, il est encore très excité et tourne sur place, manifestant par moment quelques tendances au mouvement de manège.

Le lendemain tout a disparu et le chien, aussi calme que possible, semble complètement rétabli.

EXPÉRIENCE XI (25 juillet 1892).

Chlorhydrate d'apomorphine ayant tous les caractères physico-chimiques du sel cristallisé, cependant je n'en connais pas la provenance. Solution à 2 pour 100.

Chien âgé, pesant 17 kilogrammes, fixé et immobilisé sur la table d'expérience. La jugulaire découverte, on commence par des injections faibles qu'on se propose de renforcer peu à peu pour atteindre le total de 40 centigrammes.

Aussitôt après l'introduction des deux premiers centigrammes la pupille se dilate assez brusquement et une nausée suivie de vomissements survient; mais ces vomissements ne durent pas longtemps et sont peu nombreux.

Lorsqu'on arrive à 30 centigrammes, l'animal, très excité depuis les premiers centimètres cubes, est pris soudainement d'une crise violente épileptiforme. Dès le début tous les muscles

se contractent et affectent une raideur tétanique complète; les membres s'étendent rigides comme des barres, la tête est reportée fortement en arrière, les paupières sont convulsivement closes et la respiration est arrêtée; les muscles thoraciques et abdominaux participent à l'accès. Mais très rapidement la scène change, les muscles tendus entrent en convulsions cloniques ininterrompues, tout le corps est secoué par des tremblements généraux d'une violence extrême; les muscles de la face participant aussi au mouvement, animent le facies d'une singulière façon; les mâchoires claquent et font mousser la salive qui depuis le début est sécrétée avec excès et coule par les commissures. Les mouvements respiratoires sont saccadés, tout, en un mot, contribue à compléter l'ensemble symptomatique qui caractérise la convulsion épileptiforme.

Les crises se succèdent au nombre de trois avec des intervalles de repos pendant lesquels le chien ne cesse pas de s'agiter, de se débattre et de donner tous les signes d'une excitation extraordinaire.

Les 40 centigrammes injectés, l'animal est mis à terre et laissé libre. On constate immédiatement qu'il est particulièrement raide du train postérieur, qui est légèrement en contre-bas. Bien que très excité, l'animal est trop faible et trop gêné dans ses mouvements pour se mettre à courir, mais il prend et conserve une attitude anormale, déjà bien connue. Il se tient constamment plié en deux, le menton sur le dos, au contact de la base de la queue et dans cette position tourne en cercle à gauche, sans prendre un instant de repos.

Il conserve cette attitude et ce mouvement malgré tout, même lorsqu'on cherche à le faire dévier, ne paraissant pas d'ailleurs s'intéresser à tout ce qui l'entoure.

Au bout d'une heure et quart, l'animal a des nausées et vomit plusieurs fois, avec de grands efforts. Cet état nauséux dure une quinzaine de minutes, puis tout disparaît.

Six heures après le début de l'expérience, on revoit ce chien dans sa loge; il est debout, très excitable et tourne maintenant en grand cercle à droite. Le lendemain il est complètement remis.

EXPÉRIENCE XII (26 juillet 1892).

Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, solution à 2 pour 100.

Chien 16 kilogrammes. Rapidement et presque coup sur coup on lui injecte dans la veine jugulaire 35 centigrammes de médicament.

Cet animal n'a pas vomi, mais l'injection était à peine achevée qu'il présentait une crise épileptiforme analogue à celle que nous avons décrite complètement dans l'expérience précédente. Cette crise a duré 40 secondes environ, après quoi, l'animal qu'on avait laissé libre, étendu sur le sol, s'est relevé brusquement, effaré, peureux, et s'est mis à courir sans qu'il soit possible de l'arrêter et de le calmer.

Cette agitation est allée en s'aggravant et, dix minutes après, notre sujet, absolument affolé, se livrait à des mouvements désordonnés, courant, sautant et bondissant sur place.

Au bout de vingt-cinq minutes il était exténué ; on l'a reconduit dans sa loge où il s'est couché conservant la plus grande immobilité et ne manifestant aucune tendance aux mouvements en cercle déjà observés chez les autres, mais il a eu des vomissements après quarante-cinq minutes environ.

Ce sujet s'est complètement rétabli et le lendemain ne présentait rien de particulier.

EXPÉRIENCE XIII (5 août 1892).

Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, ayant tous les caractères et toutes les réactions du sel type.

Petite chienne, pesant 9 kilogrammes. Injection intra-veineuse de trois seringues de 5 centimètres cubes de la solution à 2 pour 100, soit 30 centigrammes de médicament au total.

Pas de vomissements, mais dès la première seringue, apparaissent l'excitation, l'agitation, l'effarement, l'hypersecrétion

salivairé et bronchique. Aux 5 centimètres cubes suivants, l'excitabilité s'accroît et se manifeste avec plus de violence; enfin, quelques secondes après l'injection de la totalité de la dose, survient une crise épileptiforme superbe dont la phase clonique dure près de deux minutes. Cette première crise calmée, la bête est mise à terre où, de nouveau, elle est saisie par un deuxième accès, un peu moins prolongé que le précédent.

Celui-ci disparu, la chienne se relève subitement, montrant une grande faiblesse dans le train postérieur et conservant l'attitude hyénoïde; malgré cela elle obéit à l'impulsion qui l'incite à s'agiter et se met à courir en criant, comme un chien affolé.

Cette course furieuse s'exagère à la moindre stimulation; la bête fuit à l'approche, bondit et se jette sur les corps environnants qu'elle paraît assez mal distinguer; sa pupille est très dilatée et la salive continue à couler par les commissures.

Pendant quinze minutes environ, les choses restent en cet état, mais la fatigue occasionnée par ces mouvements désordonnés ne tarde pas à forcer l'animal à s'arrêter et à se coucher.

Vingt minutes s'écoulent, pendant lesquelles notre petite chienne, étendue sur le sol, paraît assez calme, mais surviennent alors des vomissements répétés et abondants avec évacuation considérable de matières fortement chargées de bile.

Après ces vomissements, le calme persiste, mais bientôt réapparaît le besoin de se déplacer qui se traduit par des mouvements en cercle à gauche. L'animal incurvé en arc semble pivoter autour de son train postérieur. Six heures après le mouvement se continue, mais le rayon du cercle s'est agrandi. Pourtant cette petite bête s'est complètement rétablie.

EXPÉRIENCE XIV (30 mars 1897).

Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé de Merck; solution à 2 pour 100.

Chien griffon, 15 kilogrammes. Injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Pas de

vomissements, mais apparition soudaine d'une très grande excitation. L'animal, abandonné dans une cour fermée, se met à courir aussi vite qu'il le peut; effaré, peureux, fuyant et ne se laissant pas approcher; si on cherche à l'arrêter il a même des mouvements de défense, montre les dents, se retournerait volontiers mais n'est cependant pas agressif.

Au milieu de ses mouvements déréglés, le sujet se dirige fort bien; il voit les obstacles, qu'il sait éviter. Si, sur la piste sur laquelle il court, on dresse une barrière, il la franchit sans hésitation, continuant son allure et ne s'arrêtant pas.

Pendant vingt minutes il ne s'est pas arrêté, mettant une telle ardeur à la course qu'il s'est complètement usé les ongles et les coussinets plantaires. A la fin, il est épuisé, mais cherche toujours à fuir lorsqu'on l'approche. On parvient cependant à l'immobiliser pour le conduire au laboratoire où il se couche lourdement, exténué, la respiration haletante, le cœur très accéléré, avec 43°5 de température rectale.

Cinq minutes après surviennent des vomissements répétés de matières biliaires, vomissements qui semblent pénibles et pour lesquels cependant l'animal ne prend pas la peine de se relever.

EXPÉRIENCE XV (30 mars 1897).

Faisant usage de la solution employée dans l'expérience précédente, on injecte 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, dans la veine d'un chien pesant 11 kilogrammes.

Pas de vomissements. Le sujet est manifestement excité et montre surtout des secousses convulsives légères, espacées, qui menacent de se transformer en accès épileptiformes véritables.

Mis à terre, le petit chien a une attitude et une démarche raides, il est comme sur des piquets et si, entraîné par un besoin de courir qui paraît impérieux, il cherche à se déplacer, il ne le fait qu'avec difficulté.

Cependant, comme les autres, il est effrayé, peureux, hyper-excitable.

Si l'on cesse de le stimuler, il se couche brusquement, par affaissement primitif du train postérieur et reste étendu sur le ventre, les membres postérieurs dirigés en arrière, animés de continuels mouvements qui doivent être ceux que les Allemands qualifient de « natatoires ».

Quinze minutes après l'injection du médicament surviennent des vomissements réitérés. Après les vomissements, l'agitation et l'hyperexcitabilité se sont exagérées ; l'animal plus effarouché qu'au début, s'est mis à tourner en manège avec insistance.

EXPÉRIENCE XVI (6 avril 1897).

Petit chien griffon, pesant 7 kilogrammes. Injection de 30 centigrammes d'apomorphine cristallisée (Merck). Troubles respiratoires, salivation, mouvements de défense, qui se transforment en moins d'une minute et aboutissent à une crise épileptiforme d'une grande violence ; l'état de contracture musculaire persiste même après la crise qui se montre encore par intervalles ; on injecte une nouvelle dose de 10 centigrammes qui détermine une violente secousse et la mort soudaine par arrêt primitif de la respiration, sans autres phénomènes.

Ces six expériences nous semblent bien suffisantes pour donner une idée des effets apparents et des modifications physiologiques que produit le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, lorsqu'on l'injecte dans la veine du chien.

En résumé, on voit que la dominante de tout ce que nous avons vu est l'excitation, l'agitation avec hyperexcitabilité, timidité, frayer, effarement, besoin de courir irrésistible, poussant l'animal à se livrer à des

courses folles, déréglées, avec mouvements désordonnés. Après cela, survient un calme relatif, pendant lequel bien souvent les animaux se mettent à tourner en manège.

Quand les doses sont un peu fortes d'emblée, elles peuvent provoquer des crises épileptiformes violentes qui, finalement, se terminent et aboutissent aux résultats précédents.

Il est notable aussi qu'au milieu de la dominante excitation, on trouve des manifestations dépressives non douteuses, se traduisant surtout par la lassitude musculaire, l'affaiblissement du train postérieur, la difficulté de se mouvoir et l'attitude hyénoïde.

Tout cela est bien classique, bien constant, quoique naturellement il soit possible de trouver des différences dépendant exclusivement de l'idiosyncrasie.

Enfin, quant aux vomissements, nous nous contentons, pour le moment, de souligner ce détail qui est bien spécial à l'apomorphine cristallisée, c'est qu'ils peuvent se montrer ou réapparaître longtemps après le début de l'expérience, alors que les autres effets de l'injection se sont déroulés avec toute leur pureté et toute leur intensité.

II. ESSAIS PHARMACODYNAMIQUES SUR LE CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE AMORPHE

EXPÉRIENCE XVII (9 août 1892).

Chlorhydrate d'apomorphine trouvé dans les collections du laboratoire, n'ayant pas d'autres indications, mais présentant tous les caractères physico-chimiques que nous attribuons aux sels amorphes. — Solution à 2 pour 100.

Petit chien, 10 kilogrammes, en parfait état. — Injection, dans la jugulaire, de 14 centigrammes de médicament.

Au moment de l'injection, trouble respiratoire passager, caractérisé surtout par une accélération légère avec augmentation de l'amplitude des mouvements ; le pouls faiblit et devient très dépressible. On note aussi des mâchonnements avec hypersécrétion salivaire ; l'animal a de plus des borborygmes bruyants suivis presque immédiatement de défécations et, après quelques mouvements de défense sans énergie, il se trouve soudainement plongé dans un calme profond.

Il reste inerte sur la table, sans défense, sans force, en résolution musculaire complète ; on peut le piquer, le pincer, le frapper assez fortement, il paraît ne pas sentir ou très imparfaitement. La respiration est ralentie, superficielle, les yeux sont en strabisme interne la paupière dilatée, mais la muqueuse conjonctivale a conservé sa sensibilité et la paupière se ferme au contact.

Si ce n'était cette persistance de la sensibilité de la conjonctive, on aurait absolument la reproduction d'un sommeil chloralique profond et, sans forcer les rapprochements, l'attitude générale de notre chien est absolument celle d'un animal profondément anesthésié.

Quand on le déplace il n'a aucune résistance ; si on le porte, il se laisse aller comme un cadavre ; la tête, les pattes, l'en-

semble du corps, en complète résolution, pendent et oscillent comme si tout était mort. On peut donner à l'animal les positions les plus bizarres, même les plus incommodes, il les conserve sans tenter le moindre effort pour prendre une attitude naturelle.

Pas la moindre excitation, pas d'hyperexcitabilité.

Cet état de choses a duré une demi-heure environ, après quoi on a vu apparaître quelques mouvements spontanés, des extensions des membres comme en présentent les sujets qui s'étièrent au moment du réveil; la sensibilité est toujours un peu émoussée, mais la résolution musculaire a disparu.

Quand notre chien cherche à se mettre debout, il le fait avec difficulté; son train postérieur est excessivement faible et, comme dans la deuxième phase de l'action de l'apomorphine cristallisée, il conserve franchement l'attitude hyénoïde. Il reste de préférence couché sur le ventre, les pattes allongées en arrière, manifestant quelques tendances à tourner en cercle. Au fur et à mesure qu'il se rétablit, ce besoin de mouvement s'accuse et devient une cause d'agitation continuelle.

Pas plus au début que longtemps après l'injection, cette bête n'a jamais vomi.

EXPÉRIENCE XVIII (5 août 1892).

Chlorhydrate d'apomorphine amorphe d'origine inconnue, mais ayant tous les caractères de ce sel.

Voulant étudier les effets des doses fortes, j'injecte, par seringues de 5 centimètres cubes et coup sur coup, 75 centigrammes de chlorhydrate amorphe, dans la jugulaire d'un chien de 10 kilogrammes.

Dès les premières seringues, un peu de suffocation, hypersalivation légère, troubles respiratoires, mais pas de vomissements.

On entend des borborygmes très bruyants, même à distance,

et l'animal a des défécations répétées, sans efforts d'expulsion apparents.

Après l'injection des 66 premiers centigrammes, la respiration s'arrête complètement, l'animal est inerte, insensible et en résolution musculaire.

Les mouvements respiratoires ne réapparaissant pas, on pratique la respiration artificielle.

Au bout de quelques minutes cette syncope a disparu, mais le chien est plongé dans l'immobilité la plus absolue.

Il n'a plus aucune défense, plus de mouvements spontanés ; il est à peine sensible et supporte sans rien manifester les excitations et les contacts habituellement douloureux.

Seule la conjonctive a conservé sa sensibilité, mais à part cela on pourrait confondre l'état de notre animal avec celui d'un sujet profondément anesthésié au chloral.

Cinq minutes environ après l'injection des 75 centigrammes, la respiration s'arrête encore mais d'une façon définitive cette fois, car peu de temps après le cœur s'arrête aussi.

A l'autopsie j'ai relevé une congestion intense de tous les tissus. Le poumon est gorgé d'un sang noir, la rate est violacée ainsi que le foie.

Rien autre de notable.

EXPÉRIENCE XIX (8 août 1892).

Chlorhydrate d'apomorphine amorphe, essayé déjà le 5 avril.

Chien de 12 kilogrammes, bien portant ; injection intra-veineuse de 30 centigrammes de sel.

Troubles respiratoires ; pas de vomissements, borborygmes, défécations, hypersalivation. Immobilisation rapide. Le chien mis sur le sol ne bouge plus ; inerte, plongé dans un abrutissement complet, il est insensible et en résolution musculaire comme un animal anesthésié.

La respiration, très ralentie, s'arrête brusquement ; toutes les dix secondes, l'animal a simplement un mouvement spontané

d'inspiration avec flexion de la tête et ouverture spasmodique de la bouche.

Cet état persiste pendant quinze minutes, mais au bout de ce temps le cœur s'arrête et le sujet meurt.

Dans cette expérience, on a laissé la syncope respiratoire persister sans chercher à la combattre ; il est possible que des mouvements et des manœuvres de respiration artificielle eussent pu la faire disparaître et prolonger la survie du sujet.

EXPÉRIENCE XX (1^{er} mars 1897).

Chlorhydrate d'apomorphine amorphe (Merck) ayant tous les caractères physico-chimiques ci-devant décrits :

Gros chien danois, 40 kilogrammes, jeune ; fortement déprimé par une pleuro-pneumonie aiguë assez grave. Injection de 15 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe dans la jugulaire.

Troubles respiratoires immédiats ; hypersécrétion salivaire ; bruits intestinaux indiquant le réveil du péristaltisme, d'ailleurs vérifié par des défécations.

Pas de vomissements ; mais après quelques mouvements de défense, l'animal est brusquement plongé dans l'inertie la plus complète avec insensibilité et résolution musculaire.

Etendu sur le flanc, il a les apparences du chien chloralisé, moins cependant la persistance du réflexe cornéen.

Malgré la petite quantité de médicament injecté par rapport au poids du sujet, celui-ci est resté dans le même état et ne s'est pas rétabli. Il est mort par arrêt primitif de la respiration, trois heures et demie après le début de l'expérience. Pas de vomissements.

Ce résultat, rapidement mortel, doit être mis sur le compte de l'état pathologique du sujet.

EXPÉRIENCE XXI (2 avril 1897).

Petit chien boule, 12 kilogrammes; injection veineuse de 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe (Merck).

Au moment de l'injection, la respiration s'accélère en devenant plus profonde. Aussitôt après, l'animal, pendant quinze secondes environ, entre dans une phase d'excitation assez violente; il crie et se débat avec énergie; mais rapidement ses forces l'abandonnent; il se calme et tombe lourdement sur le flanc. Des défécations involontaires signalent le réveil du péristaltisme intestinal, mais toujours pas de vomissements.

La dépression générale s'accuse de plus en plus et, bientôt, le sujet est réduit à l'état d'un corps inerte, en résolution musculaire, dont la sensibilité a disparu ou est considérablement émoussée.

D'ailleurs, l'examen plus minutieux des fonctions apprend que le cœur est faible, accéléré; le pouls très dépressible; la respiration ralentie. La muqueuse oculaire est vivement congestionnée; les yeux sont en strabisme, convergents, comme chez les animaux endormis. A part la sensibilité cornéenne qui persiste, le sujet inerte, insensible, est plongé dans une narcose profonde.

Il est dans cet état depuis dix minutes environ, lorsqu'on le met sur la table pour explorer sa sensibilité de plus près.

Sans aucun moyen de contention ni de fixation, sans même qu'il paraisse s'en apercevoir, on pratique une large incision sur toute la longueur de la partie inférieure du cou; on dissèque et sépare les muscles et on va à la recherche de la carotide et du cordon vago-sympathique.

Pendant toutes ces manipulations, le sujet n'a pas le moindre mouvement de défense: il est tout aussi immobile; par moment, cependant, la respiration s'accélère un peu, mais c'est tout.

L'isolement du vago-sympathique et sa section en travers ne

sont pas mieux sentis; pas plus que l'excitation de son bout central qui détermine instantanément et rapidement la dilatation de la pupille.

L'excitation est portée ensuite sur le bout périphérique et détermine fort bien l'arrêt ou le ralentissement du cœur, suivant l'intensité du courant.

Dans cette expérience, nous avons ainsi acquis la preuve que, au lieu d'être hyperexcitante et convulsive comme l'apomorphine cristallisée, l'apomorphine amorphe, introduite dans une veine, détermine une narcose profonde non seulement accompagnée de résolution musculaire, mais d'une insensibilisation effective et réelle, permettant de faire les opérations les plus douloureuses. Nous enregistrons le fait et le reprendrons en détail plus loin, car il mérite d'être vu de très près à différents égards.

EXPÉRIENCE XXII (2 avril 1897).

Dans les mêmes conditions que précédemment, nous injectons, dans la veine d'un chien de 14 kilogrammes, 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Nous assistons au déroulement des mêmes symptômes immédiats et consécutifs décrits dans l'observation précédente.

Troubles respiratoires, hypersalivation légère, défécations, un peu d'agitation, puis, rapidement, calme complet, résolution musculaire, insensibilité, etc. Pas de vomissements.

Dix minutes après on peut, dans des conditions d'immobilisation complète et d'insensibilisation suffisante, pratiquer une opération légère, après laquelle l'animal est conservé pour voir les suites.

C'est au bout de trente-cinq minutes environ qu'il se relève, montrant, comme les autres, une grande faiblesse dans le train postérieur; il est un peu agité et cherche à tourner en cercle, mais une fois reconduit dans sa loge, il paraît assez calme. Aucun vomissement de retour.

EXPÉRIENCE XXIII (2 avril 1897).

Petit chien très vigoureux, pesant 14 kilogrammes. Injection veineuse de 10 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe (Merck).

Un peu d'accélération respiratoire au moment de l'injection, suivie de cris avec mouvements de défense très énergiques ; mais ceci ne dure pas, et 30 secondes ne se sont pas écoulées que déjà survient une grande dépression nerveuse suivie de près par la narcose profonde, que nous avons déjà vue, narcose, avec résolution musculaire, insensibilisation mais persistance du réflexe cornéen.

Cette action narcotique a duré environ une quinzaine de minutes ; relativement à celles que nous avons déjà vues, elle a été plus courte, mais tout aussi profonde, cependant. Au réveil un peu d'agitation, attitude hyénoïde légère ; aucune suite fâcheuse.

Cet animal n'a pas vomi une seule fois, pas plus au début que longtemps après.

Nous aurons certainement encore l'occasion de décrire accessoirement les effets du chlorhydrate d'apomorphine amorphe, mais les expériences précédentes suffisent pour démontrer que, quand ce sel est introduit dans la veine du chien, il détermine des troubles et des modifications fonctionnelles bien différentes de ceux qui suivent l'administration de l'apomorphine cristallisée.

Les particularités à bien mettre en évidence et sur lesquelles nous attirons l'attention sont les suivantes :

Au début, même à dose modérée, action dépressive, narcotique, conduisant à la résolution musculaire

complète; comme durée, cette action paraît assez en rapport avec la quantité de médicament administrée.

Cette action dépressive est, ou non, précédée d'une légère excitation primitive, fugace; mais elle se produit toujours avec réveil du péristaltisme, défécations, parfois hypersécrétion salivaire, *mais jamais de vomissements*.

Pendant qu'ils sont ainsi narcotisés, inertes et insensibles, les animaux conservent encore leur réflexe cornéen.

Quand ces phénomènes disparaissent, on peut voir apparaître un peu d'agitation, en grande partie gênée par une faiblesse du train postérieur, qui force le sujet à se coucher les membres étendus en arrière. Parfois se montrent des mouvements forcés, en manège ou en aiguille, le corps étant incurvé en cercle d'un côté.

Mais, quand les doses sont modérées et les sujets en bonne santé, tout disparaît sans aucune suite fâcheuse.

Nous avons vu, dès le début, que les doses fortes, 30 centigrammes pour les chiens de 12 à 15 kilogrammes, sont dangereuses; elles occasionnent avec la plus grande facilité des syncopes respiratoires et tuent les animaux sans la moindre crise, en plein collapsus, par arrêt primitif de la respiration.

Si ce tableau est mis en parallèle avec celui que nous avons donné des effets de l'apomorphine cristallisée, les différences que nous faisons pressentir, entre les deux agents de même nom dont nous nous occupons, sont suffisamment démontrées; mais nous allons

trouver dans des expériences graphiques un complément de renseignements et un moyen de pousser plus avant notre analyse pharmacodynamique.

Il eût peut-être été préférable de grouper ces recherches avec celles du même genre que nous avons faites sur la morphine, mais la démonstration que nous poursuivons justifie le changement que nous croyons devoir apporter ici à notre plan général.

Dans nos essais graphiques, nous avons employé un outillage dont nous nous servons couramment au laboratoire de physiologie, et qui nous donne un tracé de respiration avec le pneumographe direct, un tracé du pouls avec le sphygmographe à doigt de gant de Chauveau et les variations de la pression, avec un manométrographe à mercure inscrivant horizontalement. Les données que l'on obtient par l'association de ces trois procédés d'analyse sont, comme on va le voir, très instructives.

III. DIFFÉRENCIATION DES EFFETS DU CHLORHYDRATE CRISTALLISÉ ET DU CHLORHYDRATE AMORPHE PAR L'ÉTUDE GRAPHIQUE DE CERTAINES MODIFICATIONS CIRCULATOIRES ET RESPIRATOIRES

EXPÉRIENCE XXIV (12 février 1897).

Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé (Merck).

Gros chien de 35 kilogrammes, dont on inscrit la respiration, le pouls et la pression carotidienne. On prend un premier fragment de tracé normal, qui doit servir de terme de comparaison

et nous donne l'état des fonctions avant l'injection du médicament.

Ce tracé (fig. 1) indique : 165 millimètres de pression; 138 pulsations et 9 mouvements respiratoires par minute.

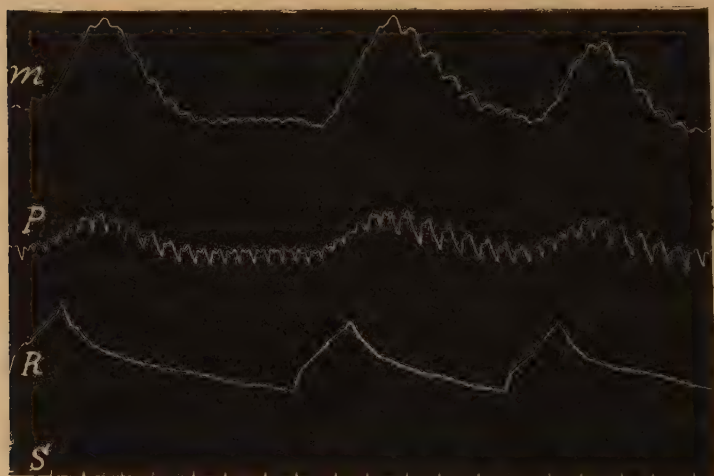


Fig. 1. — Tracé normal avant médication : *m*, Pression carotidienne; — *P*, sphygmographe; — *R*, respiration; — *S*, secondes (o pour la pression). (Réduction 1/3.)

On injecte 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé dans la jugulaire. Le premier résultat de cette injection est une chute immédiate de la courbe manométrique, qui descend à 64 millimètres et remonte ensuite brusquement à 244 millimètres

Tout ceci, indiqué sur la figure 2, se passe en moins de vingt secondes.

Un autre phénomène est très apparent aussi sur le même tracé, c'est le ralentissement du cœur et le renforcement considérable des pulsations, qui ont trois fois plus d'amplitude que sur le tracé normal.

Cet état persiste environ cinq minutes, tant que le sujet ne s'agite pas trop; mais après ce temps survient l'excitation et

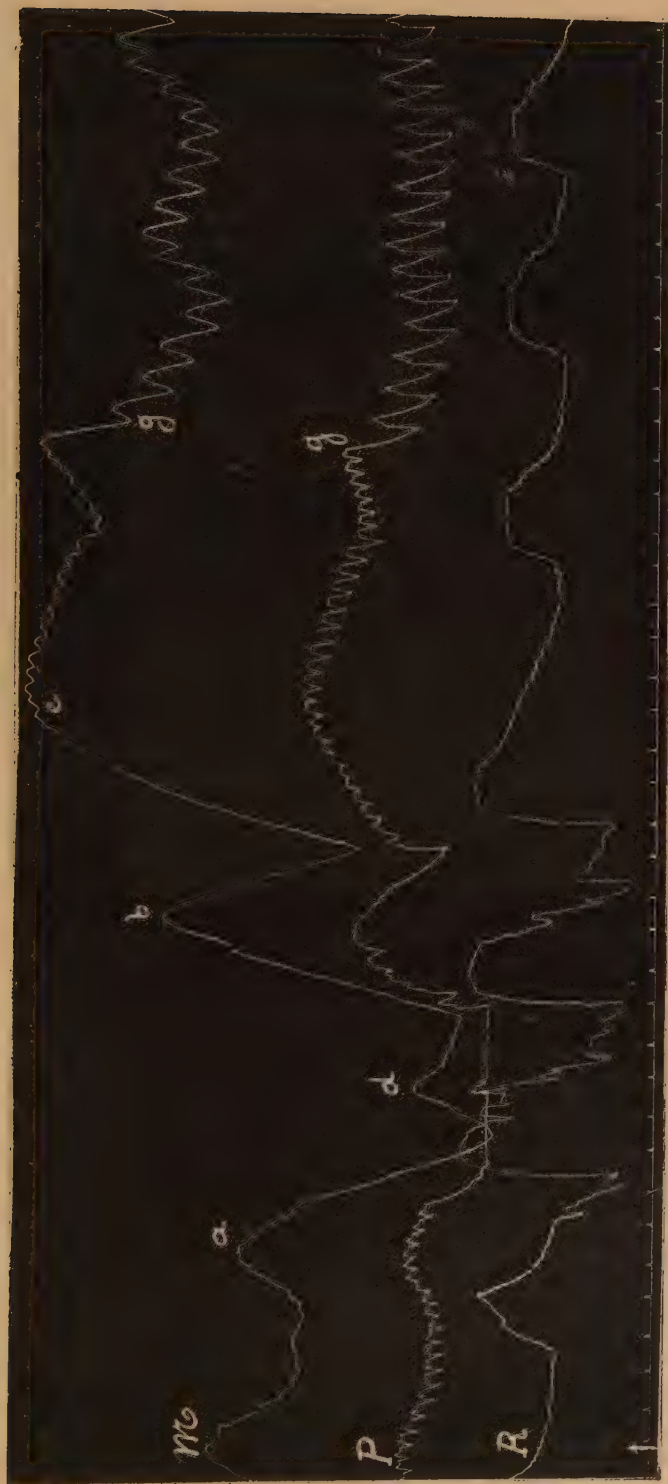


Fig. 2. — Effets d'une injection veineuse lente de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé : M, P, R, même signification que dans la figure 1. L'injection est indiquée par une flèche. (Réduct. $\frac{1}{3}$.)

tous les effets habituels de l'hyperexcitabilité que détermine l'apomorphine cristallisée. La respiration s'accélère, les pulsations sphymographiques ont moins de force et sont plus rapides, mais la pression se maintient toujours à un niveau supérieur (tracé 3).

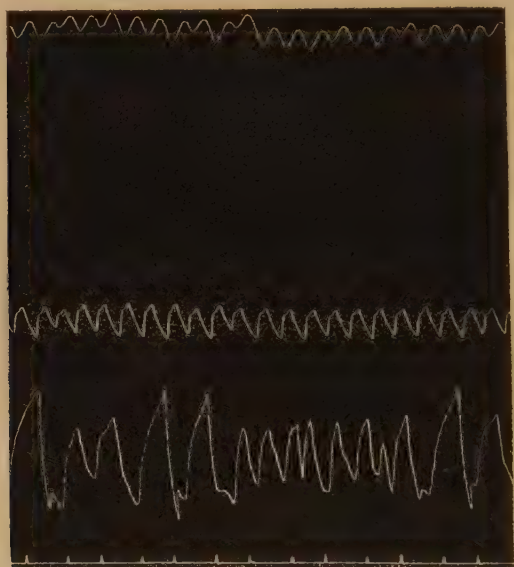


Fig. 3. — Cinq minutes après l'injection d'apomorphine. (Réduct. 1/3.)

Peu à peu, la pression retombe et paraît devoir reprendre son niveau normal, pendant que les pulsations cardiaques elles-mêmes sont beaucoup moins énergiques. Une deuxième injection de 20 centigrammes remonte de nouveau la pression et la maintient élevée jusqu'à la fin de l'expérience où on relève les renseignements inscrits sur le tracé 4.

Le chien est débarrassé des appareils et mis à terre; il est manifestement excité, mais il n'a pas cet affolement des sujets dont nous avons parlé déjà; cependant il ne reste pas en place et cherche toujours à tourner en manège.

Trente minutes après la fin de l'expérience, une heure un

quart environ après le début, l'animal présente des vomissements répétés et assez violents.

Ce premier tracé, dont les résultats seront confirmés par les suivants, est remarquable par la netteté avec laquelle se sont manifestées des actions cardiaques de renforcement et l'hypertension artérielle.

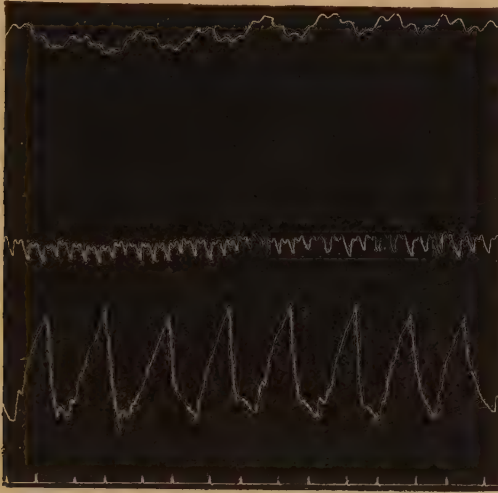


Fig. 4. — Après injection de 20 centigrammes d'apomorphine cristallisée. (Réduct. 1/3.)

EXPÉRIENCE XXV (9 février 1897).

Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé (Merck).

Chien 15 kilogrammes; dont on inscrit la respiration, le pouls et la pression.

Injection de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine dans la jugulaire. Après neuf secondes, la courbe manométrique s'élève brusquement, sans présenter la chute immédiate que nous avons vue parfois; les mouvements respiratoires sont plus rapides et plus profonds et le cœur, en s'accélégrant, devient plus faible; tout ceci se voit très bien sur le tracé 5 qui coïncide

exactement avec le moment de l'introduction de la solution dans la veine.

Cependant, ces premiers effets sont rapidement remplacés par des modifications fonctionnelles plus en rapport avec celles que nous avons vues dans le précédent essai. Quinze secondes après,



Fig. 5. — Au moment d'une injection veineuse de 20 centigrammes d'apomorphine cristallisée : M, pression carotidienne; — P, sphygmographe; — R, respiration; — S, secondes (0 pour la pression). — La flèche indique le moment de l'injection. (Réduct. 1/3.)

la pression, maintenue à un niveau supérieur tombe, brusquement, pendant que le cœur se ralentit et se renforce, c'est ce que l'on voit en. a sur le tracé 6. La respiration est plus accélérée qu'à l'état normal et un peu plus superficielle peut-être.

L'impulsion cardiaque ne conserve pas la même énergie pen-

dant toute la durée de l'expérience, mais elle a cependant plus d'énergie qu'à l'état normal; la pression est restée à un niveau élevé et s'y est fort bien maintenue.

Trente minutes après l'injection on prend le fragment de tracé

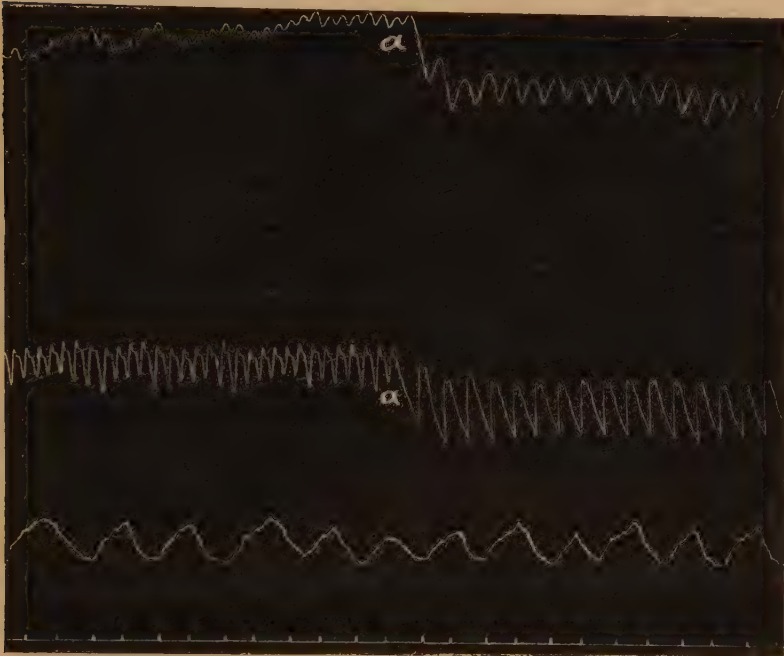


Fig. 6. — Suite du tracé précédent, à 15 secondes d'intervalle.
(Réduct. 1/3.)

de la figure 7, où l'on peut se rendre compte de la persistance de l'hypertension artérielle produite par le chlorhydrate cristallisé dans ce cas-là.

En dehors de ces constatations nous avons noté un peu d'hyperpersécration salivaire et un effort de vomissement dont il sera question plus loin; dix minutes après l'injection, l'animal a de l'hyperexcitabilité manifeste, mais il ne s'agit pas trop. A la fin de l'expérience, lorsqu'on le met à terre, il ne semble pas trop

excitable et reste assez tranquille. Quelques tendances aux mouvements en cercle.

Des vomissements surviennent une heure environ après la fin de l'expérience, vomissements qui semblent assez pénibles et se répètent quatre fois, avec expulsion de matières bilieuses abondantes.

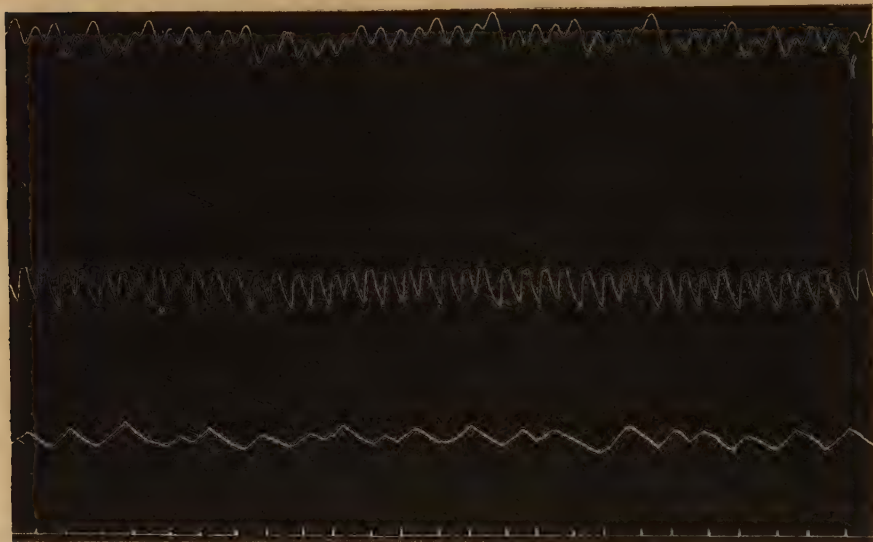


Fig. 7. — Trente minutes après l'injection veineuse de 20 centigrammes d'apomorphine cristallisée. (Réduct 1/3.)

EXPÉRIENCE XXVI (11 mai 1892).

Chien pesant 14 kilogr. 500, dont on inscrit la respiration, la pression carotidienne et le pouls.

Les courbes normales sont imparfaites, mais cependant assez démonstratives ; le tracé pneumographique est tremblé et le pouls à peine perceptible, à cause d'un défaut de sensibilité du doigt de gant.

Au point indiqué par une flèche sur le tracé 8, on injecte 8

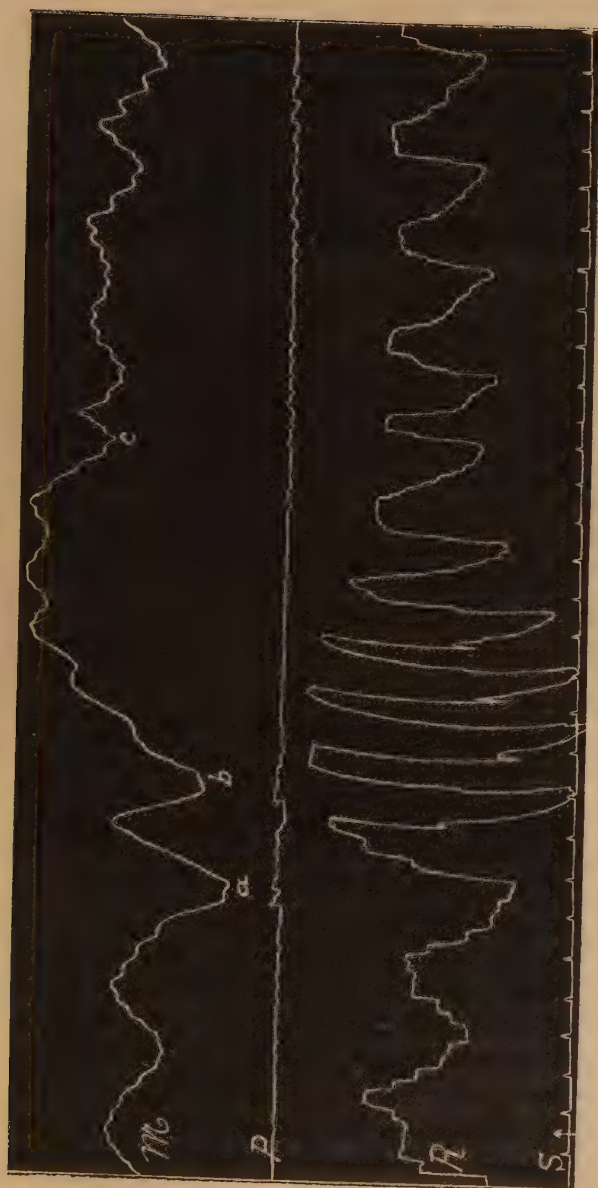


Fig. 8. — Injection de 8 centigrammes d'apomorphine cristallisée : M, P, R, S, même signification que précédemment. — La flèche portée sur les secondes correspond à l'injection. (Réduct. 1/4.)

centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Cette dose modérée produit une baisse immédiate mais légère de la pression, suivie presque aussitôt d'un relèvement de la courbe. Pendant ce temps la respiration s'accélère en prenant plus d'amplitude et les pulsations cardiaques se renforcent un peu.

Trois minutes après environ, tandis que la respiration devient de plus en plus petite, on note des oscillations de la courbe

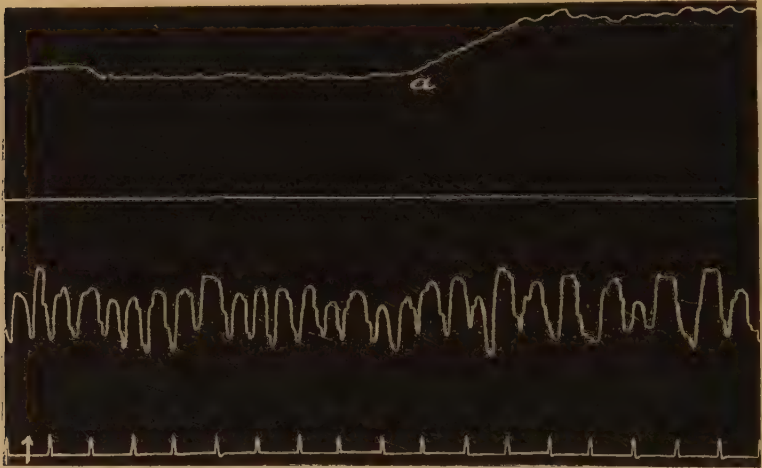


Fig. 9. — Dix minutes après la première injection, au moment où on renouvelle la dose de 8 centigrammes. (Réduct. 1/4.)

manométrique et une tendance dominante à l'hypotension ; cette tendance s'accuse de plus en plus, de telle façon que, dix minutes après, on inscrit le tracé 9 où la courbe de pression est manifestement inférieure ; on en profite pour faire une deuxième injection de 8 centigrammes qui, sans modifier le rythme respiratoire, relève rapidement la courbe manométrique et renforce les impulsions cardiaques.

On continue les injections jusqu'à la dose totale de 48 centigrammes, ce qui a pour résultat d'accuser l'hypertension, mais exagère aussi considérablement l'excitabilité et l'agitation du sujet.

Sur la figure 10, on voit le niveau élevé qu'occupe la courbe manométrique et, sur le tracé pneumographique, l'état de surexcitation du sujet par les irrégularités du tracé. En S le chien a même une violente secousse qui est comme l'avant-coureur des accès qui vont suivre.

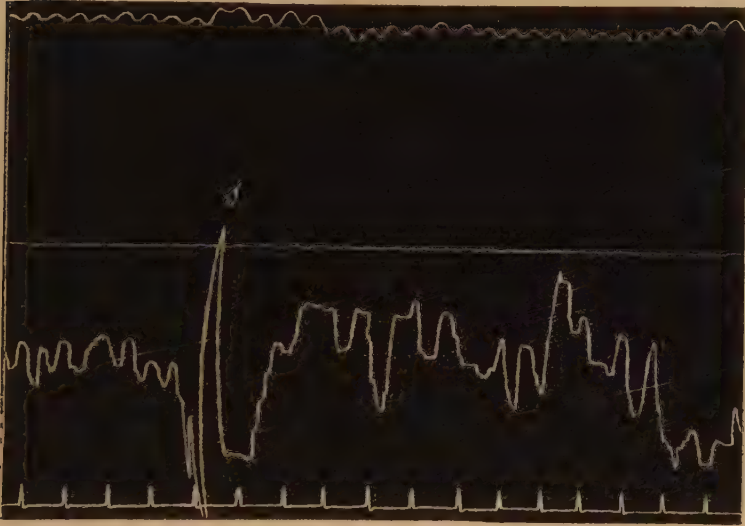


Fig. 10. — On a injecté 40 centigrammes d'apomorphine cristallisée dans la veine. — L'état convulsif s'annonce par l'accident. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

En effet, peu d'instants après l'injection de 48 centigrammes, l'animal prend brusquement des crises violentes épileptiformes, en tous points semblables à celles que nous avons décrites plus haut et qui se succèdent à des intervalles assez régulièrement espacés.

Le tracé 11 a été découpé au moment d'un accès.

Après ces grandes crises, l'animal est resté très excitable et la pression s'est maintenue au-dessus du niveau normal.

Après avoir été libéré des appareils, le chien mis à terre a eu

des vomissements et s'est mis à tourner en grand cercle à gauche.

Le lendemain, il était parfaitement rétabli.

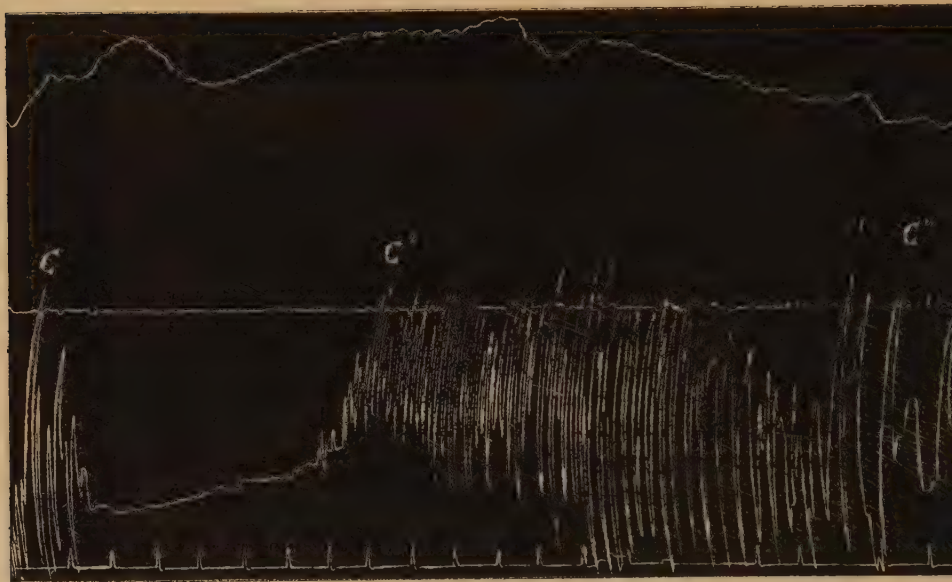


Fig. 11. — Accès et crises épileptiformes, après une injection veineuse de 48 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. (Réduct. 1/4.)

EXPÉRIENCE XXVII (13 décembre 1892).

Chien pesant 18 kilogrammes, très vigoureux, dont on inscrit la respiration, le pouls et la pression carotidienne. Nous nous proposons d'étudier les effets des doses faibles de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, en injection veineuse.

Le tracé normal étant pris, nous injectons, dans la jugulaire, 5 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé de Merck,

Après une légère chute de la courbe manométrique de 166 millimètres à 92 millimètres, elle monte brusquement à 262 millimètres, en même temps que les pulsations cardiaques se renforcent considérablement, sans se modifier dans leur rythme. Mais ceci n'est que passager ; moins d'une demi-minute après, la courbe retombe et la pression se maintient, sans grandes oscillations, autour de son niveau normal.

Pas de vomissements, mais, après quelques minutes, on assiste à une baisse progressive du tracé de pression qu'accompagne un affaiblissement des pulsations cardiaques qui en même temps s'accélèrent notablement. Ce que voyant, je renouvelle la médication et j'injecte 1 centigramme de chlorhydrate dans la jugulaire.

Nouvelle élévation brusque de la pression à 208 millimètres, avec renforcement et ralentissement du cœur.

Après vingt secondes, la courbe manométrique retombe pour se maintenir à 172 millimètres, tandis que l'on compte 90 pulsations cardiaques au lieu de 168.

Cet état d'hypertension est troublé par une phase nauséuse et des vomissements, après lesquels cependant la pression remonte.

Quelques instants après, voyant qu'elle a des tendances à retomber encore et le cœur faiblissant aussi, nous injectons 2 centigrammes, toujours dans la veine. Même résultat qu'auparavant, moins accusé cependant, car les pulsations cardiaques ne reprennent pas leur énergie première, pas même après une autre injection de 6 centigrammes qui ramène la courbe manométrique à 168 millimètres.

On poursuit l'expérience assez longtemps, afin d'avoir la suite des modifications et les modifications éloignées, mais 1 h. 45 après le début rien n'a changé, l'animal a reçu 22 centigrammes au total, le tracé de pression s'est maintenu élevé, entre 168 et 174 millimètres, et n'a aucune tendance à la chute.

Le sujet qui a salivé abondamment est assez calme, mais il est certainement plus excitable que normalement.

Cette expérience dont nous n'avons pas cru devoir reproduire

les tracés, est intéressante parce qu'elle démontre que si les effets immédiats de l'apomorphine cristallisée poussent à l'hypertension et aux modifications du jeu du cœur, ces effets s'obtiennent aussi bien avec les faibles doses qu'avec les doses fortes ; cependant, avec les doses faibles, ils sont plus fugaces et sont suivis, au bout de quelques instants, de phénomènes contraires que l'on peut combattre d'ailleurs par des doses répétées du médicament.

Mais, quand ces doses sont assez fortes, on peut constater qu'il n'y a pas la moindre tendance à l'hypotension.

Cette expérience prouve encore que les effets primitifs décrits plus hauts, et obtenus d'emblée avec des doses assez élevées, ne sont pas la conséquence immédiate de ces doses.

EXPÉRIENCE XXVIII (9 février 1897).

Chien de chasse, pesant 11 kilogrammes, fort et vigoureux. L'animal fixé sur la table est mis en relation par sa carotide, avec le manométrographe et le sphygmographe ; on enregistre également la respiration au moyen de notre pneumographe direct.

La première partie du tracé 2 donne l'état normal des fonctions.

On injecte dans la jugulaire 20 centigrammes de *chlorhydrate d'apomorphine amorphe* (Merck).

Six secondes après se montrent les troubles respiratoires que nous avons décrits déjà, accélération des mouvements qu'accompagne une élévation assez rapide de la pression. Il semblerait que cette élévation de la pression soit liée aux modifications respiratoires, car presque subitement, les mouvements des côtes s'arrêtant, le tracé manométrique tombe.

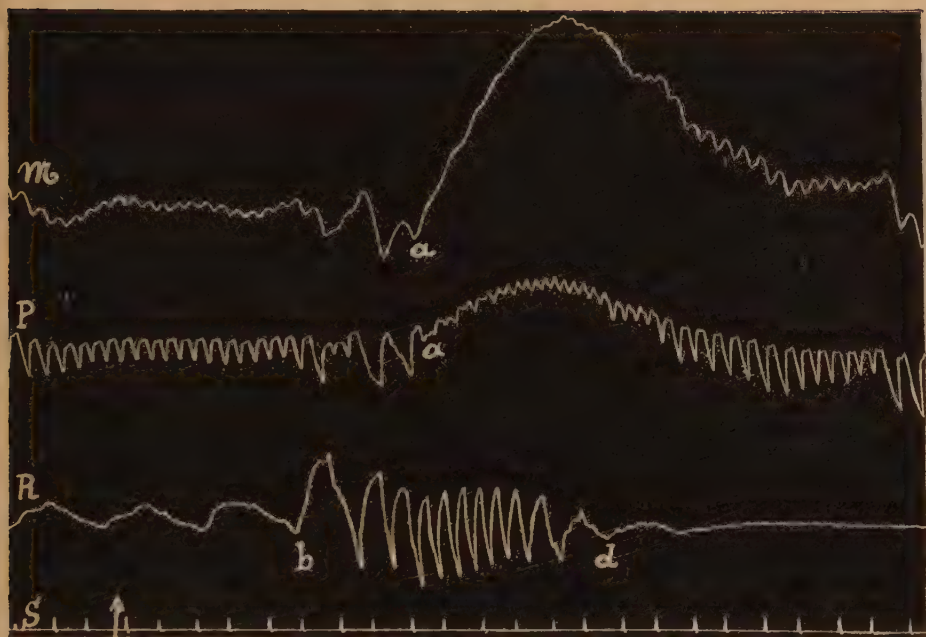


Fig. 12. — Au moment d'une injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine *amorphe*: M, pression; P, sphygmographe; R, respiration; S, secondes (0 pour la pression). — L'injection est faite au point indiqué par une flèche. En d, la respiration s'arrête. (Réduct. 1/4.)

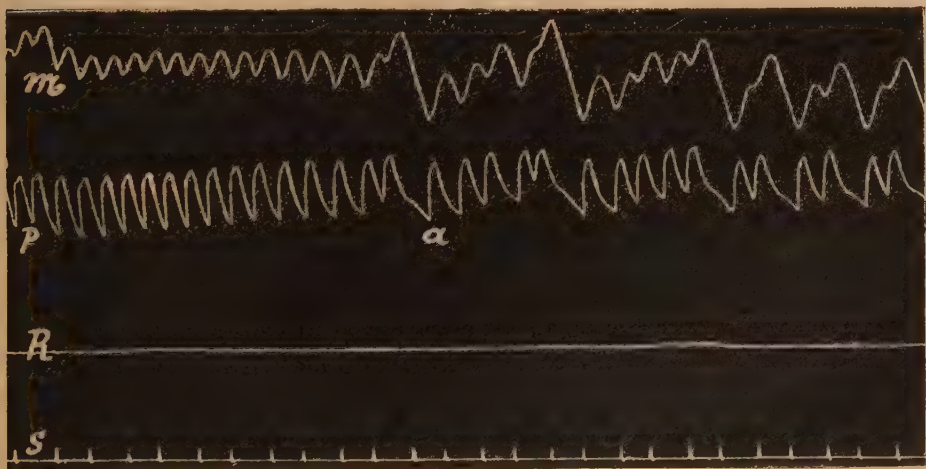


Fig. 13. — Suite immédiate et sans interruption du tracé précédent. (Réduct. 1/4.)

Cette syncope respiratoire, que nous n'avons jamais obtenue avec le chlorhydrate cristallisé, persiste pendant soixante-cinq secondes, car nous ne cherchons pas à la combattre.

Elle est interrompue ensuite par l'apparition de mouvements d'inspiration qui se groupent par trois ou quatre, disparaissent pendant dix-sept à vingt secondes, pour reprendre dans les mêmes conditions, disparaître encore, reprendre, etc., et cela pendant l'espace de neuf minutes.

Cette modification fonctionnelle est représentée sur la courbe pneumographique des tracés 13, 14 et 15, qui se suivent à des intervalles différents ; le tracé 13 étant, sans aucune interruption, la continuation du tracé 12.

Cette influence de l'apomorphine amorphe sur les mouvements respiratoires me paraît fort remarquable et nous aurons à l'interpréter plus loin.

Mais, sur nos tracés, on voit encore les troubles subis par la pression et le pouls.

Déjà sur le tracé 12, on voit qu'aussitôt après l'élévation de la courbe manométrique commence un mouvement de chute, coïncidant avec le renforcement des pulsations cardiaques qui, en même temps aussi, se ralentissent.

Sur le tracé 13 ces effets s'accusent ; on voit que la pression descend de plus en plus et que, dans le ralentissement du cœur, il y a des irrégularités périodiques, surtout très nettes en *a*.

Tant que le cœur conserve ses impulsions fortes, il modère la chute de la tension artérielle, mais sur le tracé 14, après trois minutes, on saisit la courbe en pleine phase de descente.

Au bout de six minutes elle n'est plus qu'à 88 millimètres et les pulsations sphygmographiques ont perdu la totalité de leur énergie première. C'est ce que l'on voit bien sur la figure 15.

L'indépendance entre ces phénomènes et la respiration est parfaite, puisque, pendant tout ce temps, le tracé pneumographique n'a pas varié.

On n'a pas fait d'injection complémentaire et, malgré cela, la tension artérielle a conservé son niveau inférieur.

Vingt minutes après le début de l'expérience elle est encore

à 89 millimètres ; les mouvements respiratoires ont repris



Fig. 14. — Trois minutes après l'injection d'apomorphine amorphe. Chute de la pression *m*. — La respiration, d'abord suspendue, s'exécute suivant le type de Cheyne-Stokes. (Réduct. 1/4.)

leur succession régulière, mais ils sont lents et superficiels.

A côté de ce que nos appareils inscrivaient, nous avons noté que, depuis l'administration de l'alcaloïde, l'animal, qui a eu des borborygmes et des défécations, est plongé dans une immobilité

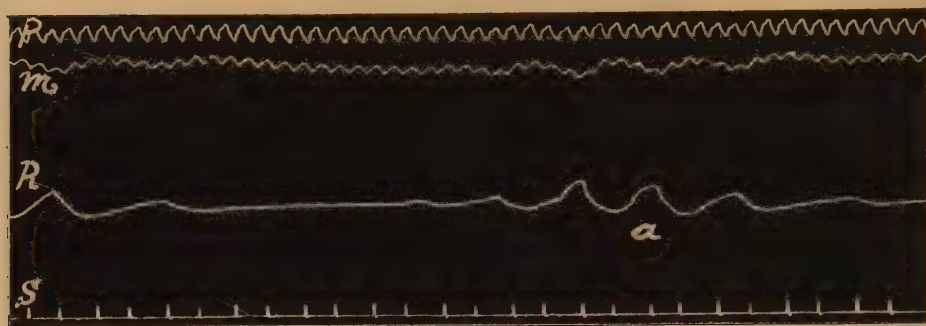


Fig. 15. — Six minutes après l'injection veineuse d'apomorphine amorphe. — Persistance des troubles respiratoires. (Réduct. 1/4.)



Fig. 16. — Vingt minutes après l'injection veineuse d'apomorphine amorphe. — Les mouvements respiratoires sont superficiels, la pression *m* est basse et le cœur accéléré. (Réduct. 1/4.)

parfaite; il paraît dormir profondément et ne réagit plus aux contacts douloureux.

A la fin de l'expérience, on le met à terre il reste étendu sans énergie et sans force et ne montre un peu d'agitation que longtemps après. Cependant, bien que la dose ne soit pas excessive,

il meurt dans la nuit suivante, mais il n'a pas eu le moindre vomissement, même lointain.

La seule chose que nous ayons vue à l'autopsie est une entérite légère, mais pas d'autres lésions.

EXPÉRIENCE XXIX (20 septembre 1892).

Chien, race commune, pesant 11 kilogrammes, dont on inscrit le tracé thoracique, la pression carotidienne et les pulsations sphymographiques.

Après obtention d'un tracé normal, sur lequel on peut remarquer que la tension artérielle est naturellement peu élevée, on injecte 8 centigrammes d'apomorphine amorphe dans la jugulaire. Presque immédiatement la respiration s'accélère et prend une grande amplitude, tandis que, brusquement, la courbe manométrique s'élève.

Cette ascension n'est que de courte durée, car alors même que les mouvements respiratoires subissent la même influence accélératrice, elle prend une direction inverse et retombe rapidement. En quatorze secondes elle est descendue à 96 millimètres et continue sa chute jusqu'à 44 millimètres, niveau inférieur qu'elle conserve environ cinquante secondes pendant que la respiration se suspend momentanément, sans que l'on arrive cependant à une syncope aussi complète que celle que nous avons vue dans la précédente expérience.

Les tracés 17 et 18 justifient la description que nous venons de donner.

Presque instantanément, le sujet s'est trouvé plongé dans un collapsus complet avec insensibilité et résolution musculaire.

Le tracé 19 donne l'état des fonctions que nous étudions, cinq minutes après la production des premiers accidents que nous venons de décrire et, à partir de ce moment, toutes les cinq minutes on fait une injection de 8 centigrammes jusqu'à ce qu'on ait atteint la dose totale de 32 centigrammes.

Le niveau manométrique ne s'est pas relevé ; ce n'est que trois



Fig. 17. — Injection veineuse de 8 centigrammes d'apomorphine amorphe. — La première partie du tracé jusqu'en *ab* est normale. La flèche portée sur les secondes indique le moment de l'injection. — M, P, R, S, même signification que précédemment. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

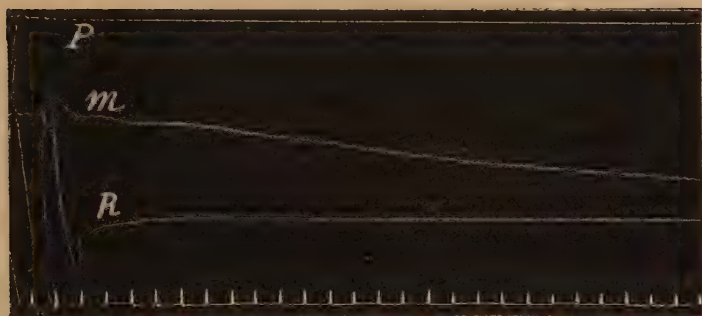


Fig. 18. — Suite du précédent. — La courbe de pression *m* est encore en voie de descente et la respiration *R* est suspendue. (Réduct. 1/4.)

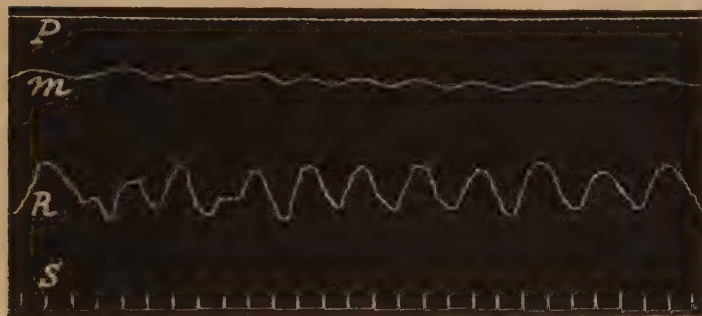


Fig. 19. — Cinq minutes après les accidents précédents : *P*, sphygmographe ; — *m*, pression ; — *R*, respiration. (Réduct. 1/4.)



Fig. 20. — Trois minutes après une dernière injection veineuse d'apomorphine amorphe, portant la dose totale à 32 centigrammes — L'accident le plus inférieur de la courbe *R* correspond à un vomissement préagonalique.

minutes après la dernière injection que la courbe a repris une marche ascendante, dont le début a coïncidé avec un violent effort expiratoire suivi de neuf soulèvements thoraciques énergiques, qui ont précédé un arrêt définitif de la respiration.

Pendant cette phase préagonique et surtout après l'arrêt de la respiration, les pulsations cardiaques ont repris un peu d'éner-

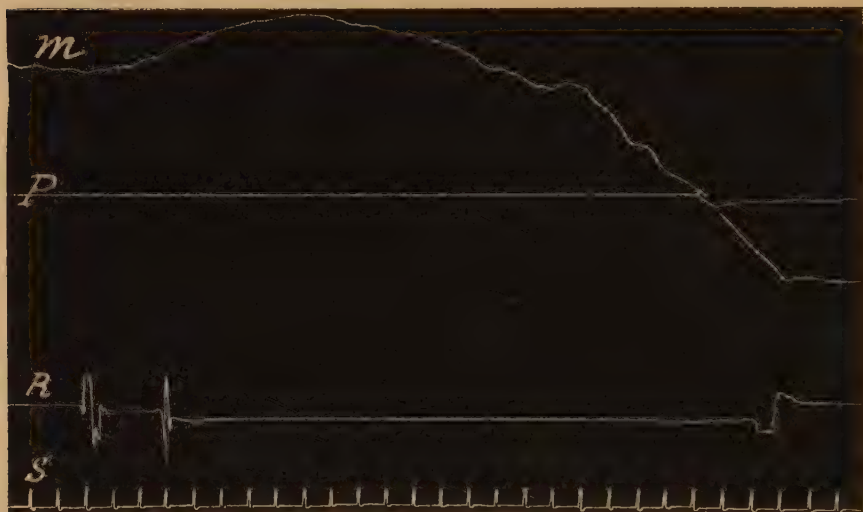


Fig. 21. — Au moment de la mort du sujet, après injection veineuse d'apomorphine amorphe. (Réduct. 1/4.)

gie ; un effort suprême des vaso-constricteurs a relevé la pression qui est retombée définitivement au moment de la mort.

Cette expérience, est intéressante, car elle nous a permis de suivre avec la plus grande facilité les perturbations cardio-vasculaires et respiratoires qui accompagnent l'introduction des doses mortelles d'apomorphine amorphe dans une veine.

EXPÉRIENCE XXX (21 décembre 1892).

A un chien de 24 kilogrammes dont on inscrivait, comme ci-devant, la respiration, la tension artérielle et le pouls, on injecte,

dans la jugulaire, 5 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Cette première injection produit un état de malaise général, pendant lequel la pression tombe de 169 à 104 millimètres, tandis que le pouls s'accélère, 276 pulsations au lieu de 132, ainsi que la respiration. Ces modifications doivent tenir à un état nauséeux, car presque aussitôt surviennent des vomissements.

Après ces premiers troubles, la pression artérielle remonte progressivement jusqu'à 172 millimètres et le cœur très ralenti n'a plus que 84 pulsations.

Une deuxième injection de 4 centigrammes imprime de nouveau à la courbe une tendance à la chute qu'exagèrent d'autres injections qui permettent d'arriver au total de 14 centigrammes. La pression carotidienne arrive alors à un niveau inférieur de 84 millimètres qu'elle conserve jusqu'à la fin de l'expérience, soit trente-cinq minutes après.

Pendant tout ce temps, l'animal est resté très calme et, mis à terre, il a simplement présenté quelques mouvements de manège et une grande faiblesse du train postérieur.

Cette expérience démontre fort bien que l'apomorphine amorphe, dont l'action dépressive sur la pression artérielle n'est pas douteuse ne détermine cette action que si la dose injectée est suffisante.

IV. COMPARAISON DES DEUX SELS D'APOMORPHINE BASÉE SUR LES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX PRÉCÉDENTS

Si, nous basant sur les résultats expérimentaux que nous venons de décrire, nous résumons les propriétés de l'apomorphine cristallisée et de l'apomorphine amorphe, en les comparant pour mieux faire ressortir les différences, nous voyons que, dans les conditions où

nous nous sommes placés, c'est-à-dire en injectant les médicaments dans une veine, on trouve entre eux des caractères opposés qui *à priori* en font presque des antagonistes.

En injection veineuse, le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé produit plus souvent le vomissement que le chlorhydrate amorphe ; il détermine l'excitation, l'effarement, l'hyperexcitabilité, l'agitation avec mouvements désordonnés, course, bonds et sauts, tandis que l'autre, après quelques mouvements de défense, très fugaces, provoque un calme profond, l'inertie, la résolution musculaire complète, avec atténuation ou disparition de la sensibilité.

L'un se montre excitant, l'autre narcotique.

Quand les doses sont toxiques ou très élevées, le chlorhydrate cristallisé met les animaux dans un état de surexcitation extrême qui aboutit rapidement à des convulsions violentes, à des crises épileptiformes typiques, très énergiques et prolongées, pendant lesquelles ou aussitôt après lesquelles le sujet peut mourir.

Le chlorhydrate amorphe, au contraire, exagère son influence déprimante ; il plonge les chiens dans une narcose subite conduisant rapidement à un collapsus profond pendant lequel la mort survient, sans spasme ni convulsion, par arrêt primitif de la respiration.

Avec le sel amorphe, au moment de l'injection, les syncopes respiratoires sont fréquentes, tandis que nous ne les avons jamais vues avec le sel cristallisé.

L'étude graphique des modifications de la tension artérielle montre que les *doses suffisantes* d'apomorphine cristallisée relèvent la courbe manométrique ou

du moins ne produisent pas d'hypotension, tandis que celles d'apomorphine amorphe la font tomber progressivement ou très rapidement à un niveau parfois très inférieur.

Les deux agents excitent fréquemment mais irrégulièrement les sécrétions salivaires. Le sel amorphe a des effets excitants plus spéciaux sur le péristaltisme intestinal, de telle sorte que les manifestations dépressives qu'il provoque sont presque toujours précédées ou accompagnées de bruits intestinaux et de défécations.

Il y a dans tout ceci des caractères différentiels très importants, qui sont assez nets et assez tranchés pour établir une délimitation franche entre les sels d'apomorphine cristallisés et les sels amorphes.

Cependant, dans certains points de détail et dans certaines phases de leur action, on trouve, même après injection veineuse, des liens de parenté étroits que nous ne devons pas négliger.

C'est particulièrement à la suite des manifestations premières dont nous venons de parler que s'observent ces effets communs. Après la phase de vive excitation, d'hyperexcitabilité et de convulsion du sel cristallisé ; après la phase de dépression, de narcose, avec résolution musculaire et insensibilité du sel amorphe, on voit les animaux se remettre peu à peu ; l'agitation se calme, le chien est moins excité ; la narcose disparaît, le chien se relève et se meut.

Mais, dans un cas comme dans l'autre, il est habituel de voir les sujets présenter une grande faiblesse du train postérieur ; ils semblent éprouver, dans la région

lombaire, une grande fatigue, une lassitude contre laquelle ils ne peuvent lutter, et qui les force à garder l'attitude hyénoïde ou les pousse à rester couchés.

Dans ce dernier cas, on voit très souvent les chiens se placer sur le ventre, les membres postérieurs allongés en arrière du corps (attitude de l'ours) animés de mouvements d'étirement ou d'extension, car, dans ces conditions, les animaux sont habituellement un peu excités et cherchent à se relever pour se mouvoir.

La faiblesse du train postérieur, dont nous venons de parler, est d'ailleurs beaucoup plus accusée quand il s'agit d'une injection d'apomorphine amorphe que quand il s'agit d'une injection d'apomorphine cristallisée.

Un autre symptôme secondaire des effets de ces médicaments, visible chez la plupart des sujets, particulièrement chez ceux qui ont conservé de l'excitation, est une tendance à tourner sur place ou en manège. Cette tendance s'annonce d'abord par une incurvation des animaux sur un côté, qui les fait se plier en arc et aboutit à des mouvements de manège sur un cercle plus ou moins grand.

Cette particularité, déjà signalée et décrite depuis longtemps, s'observe surtout et au maximum à la suite de l'injection du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé; elle peut se voir, mais moins souvent et avec moins de netteté, lorsqu'il s'agit du chlorhydrate amorphe.

Cependant, nous tenons à bien indiquer que les effets déprimants de ce dernier produit sont suivis de manifestations excitantes, rappelant celles du chlorhydrate cristallisé, manifestations entravées cependant par la plus grande faiblesse habituelle des animaux.

Il est enfin un détail qui mérite aussi d'être souligné ; c'est que, dans les manifestations lointaines du sel cristallisé, on note presque toujours des vomissements, vomissements plus ou moins répétés et abondants, se montrant de trente-cinq minutes à une heure et quart après l'injection veineuse, dans les cas où les sujets ont vomi dès le début comme dans les cas où ils n'ont pas vomi.

Avec l'apomorphine amorphe, nous n'avons jamais vu ces vomissements lointains.

**V. OPPOSITION DES EFFETS DU CHLORHYDRATE
D'APOMORPHINE CRISTALLISÉ ET DU CHLORHYDRATE AMORPHE.
ANTAGONISME PARTIEL DE CES DEUX SELS**

Les résultats précédents, établissant entre les deux chlorhydrates d'apomorphine une différence aussi tranchée, nous ont engagé à rechercher si, dans les mêmes conditions d'administration, il serait possible de voir ces sels se comporter comme des antagonistes réciproques, se combattant mutuellement par production d'effets contraires, capables de se substituer les uns aux autres.

C'est la première idée qui se présentait et que nous avons cherché à vérifier, chez le chien toujours, puisque c'est chez cet animal que nous avons pu le mieux observer les différences ci-devant décrites.

EXPÉRIENCE XXXI (4 février 1897).

A deux chiens de petite taille et très approximativement de même poids, j'injecte dans la jugulaire, à l'un, A, 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, à l'autre, B, 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Le premier a présenté toutes les manifestations d'excitation, avec effarement et hyperexcitabilité, déjà décrites, tandis que le second, après un peu d'agitation, s'est trouvé plongé dans la narcose profonde avec résolution musculaire que produit le sel amorphe. Pas de vomissements. Les deux résultats étaient typiques.

Trois heures après les deux animaux étaient en partie rétablis, le chien A plus agité que le chien B, mais tous les deux légèrement excités et très affaiblis du train postérieur.

A ce moment, j'ai renversé l'expérience, injectant 20 centigrammes de sel amorphe au chien A, et 20 centigrammes de sel cristallisé au chien B.

Les effets obtenus ont été renversés aussi ; l'animal excité dans le premier essai a été plongé dans la narcose habituelle avec insensibilisation, tandis que celui qui avait été narcotisé a montré toutes les manifestations de vive excitation que produit l'apomorphine cristallisée.

Cependant quarante-cinq minutes environ après cela, ce chien s'est réveillé, et, bien que très faible, particulièrement du train postérieur, il réagissait au contact pour se mettre à bondir comme quand il était en pleine phase d'excitation.

Le chien B, après avoir été très agité, a pris l'attitude incurvée et tourne en manège avec insistance, sans qu'il soit possible de mettre obstacle à ce mouvement.

Autres détails intéressants :

Parmi les manifestations présentées par le chien A à la suite de la première injection, nous avons noté des vomissements tardifs après quarante-minutes ; le chien B n'a vomi qu'après avoir reçu aussi les 20 centigrammes d'apomorphine cristallisée.

Dans cette interversion, les effets contraires de chaque médicament ressortent aussi bien qu'on peut le désirer et, si les effets antagonistes n'ont pas été produits en pleine phase aiguë, ils n'en ont pas moins été aussi nets que possible. D'ailleurs, d'autres expériences répondront à la question qui pourrait se poser ici.

EXPÉRIENCE XXXII (22 février 1897).

Dans la veine jugulaire d'un chien de 19 kilogrammes, j'injecte 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Au moment de mettre l'animal à terre, il se met à crier, s'agite et se défend vivement; mais, ce premier orage passé, il est assez rapidement déprimé, perd toute énergie, tombe plutôt qu'il ne se couche et reste étendu sur le sol, inerte, insensible et en résolution musculaire.

Notre sujet étant en pleine phase de narcose depuis dix minutes, je lui injecte 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée, dans la jugulaire. Immédiatement apparaissent les signes d'excitation et d'agitation déjà connus; le chien brusquement sorti de sa torpeur, est effaré, peureux, excitable au moindre bruit et cherche à fuir aussi vite qu'il le peut; mais il a conservé une faiblesse telle dans son train postérieur, qu'il se déplace avec peine et titube à chaque pas. Malgré cela il court avec affolement et, quand il rencontre un obstacle, il tombe lourdement, les membres postérieurs en extension derrière le corps, s'agitant désespérément sans parvenir à se redresser.

Ainsi étendu sur le sol et incapable de se mettre debout, l'animal est toujours très excitable; aussi, quand on le stimule un peu, il se débat, ayant l'attitude et les mouvements du chien qui nage.

Les deux doses d'apomorphine se sont combattues, mais leur influence dépressive s'est surajoutée pour produire une incapacité presque complète de la partie postérieure du corps.

EXPÉRIENCE XXXIII (17 février 1897).

Chien vigoureux, pesant 18 kilogrammes, est fixé sur la table en vue d'inscrire sa respiration, sa pression carotidienne et son tracé sphymographique.

Les courbes normales étant prises, on injecte 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe dans la jugulaire.

La figure 22 montre que cette injection a produit rapidement une élévation de la courbe manométrique, une accélération passagère de la respiration, suivie d'une syncope.

L'hypertension elle-même n'a été que de courte durée, car la courbe est retombée bientôt prenant et conservant une marche descendante qui s'accuse sur la figure 23 où l'on voit aussi que le cœur est ralenti et a des contractions notablement renforcées.

Ce renforcement primitif du cœur n'est pas de longue durée; une minute et demie, après l'injection il s'atténue peu à peu en même temps que la pression tombe elle-même progressivement (fig. 24).

L'arrêt de la respiration, qui est encore indiqué sur les trois tracés précédents, a persisté pendant plus de deux minutes et demie, mais au bout de ce temps, des mouvements respiratoires isolés se sont montrés suivis d'autres mouvements de plus en plus rapprochés, puis le soulèvement thoracique a repris son rythme régulier, avec plus de lenteur cependant.

Pendant ce temps l'animal est plongé dans la narcose profonde qui nous est bien connue et se trouve dans le même état après dix minutes. Sur la première partie du tracé 25 on voit que la courbe manométrique est toujours à un niveau inférieur; on en profite pour injecter dans la jugulaire 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée.

Le résultat de cette injection ne se fait pas attendre; huit secondes après, la pression se met à remonter, le cœur à se renforcer; l'animal, déprimé jusqu'alors, s'agite et se défend violemment. Le relèvement de la pression continue et se maintient de telle



Fig. 22. — Injection veineuse de 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe : *m*, pression carotidienne ; — *P*, sphymographe ; — *R*, respiration. — L'injection est indiquée par une flèche sur la ligne de *o*. (Réduct. $\frac{1}{3}$.)



Fig. 23. — Suite immédiate et sans interruption du tracé précédent (fig. 22). (Réduct. $\frac{1}{3}$.)



Fig. 24. — Quinze secondes après les accidents indiqués sur le tracé 23. — Les pulsations sphymographiques P s'affaiblissent et s'accroissent, et la pression *m* tombe rapidement — La respiration R est toujours suspendue. (Réduct. $\frac{1}{3}$.)

sorte que, au bout de cinq minutes, on peut détacher le frag-

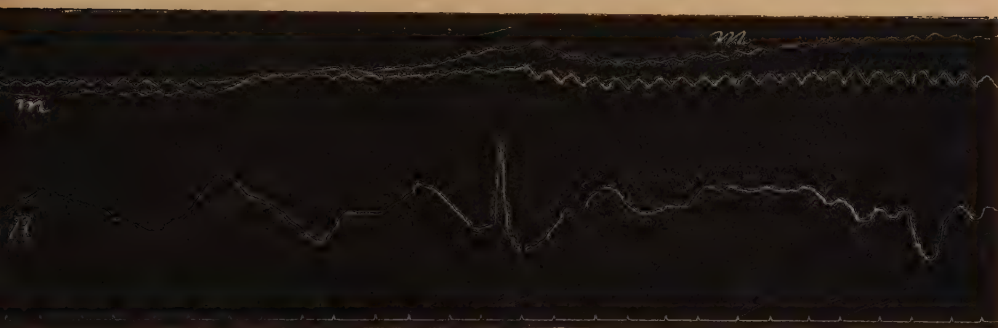


Fig. 25. — Six minutes après les premiers accidents de l'injection d'apomorphine amorphe, au moment où l'on pratique une injection veineuse de 18 centigrammes d'apomorphine cristallisée. (Réduct. 1/3.)

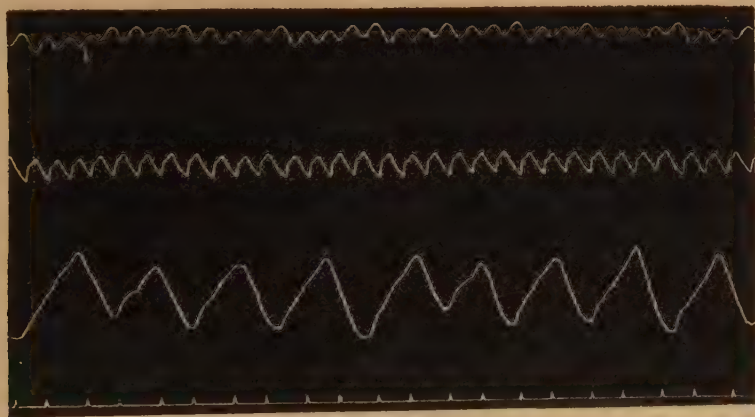


Fig. 26. — Cinq minutes après l'injection d'apomorphine cristallisée, qui a relevé la pression et le cœur et combattu les effets du sel amorphe. (Réduct. 1/3.)

ment de tracé de la figure 26. Le chien, libéré et mis à terre, est très agité, il tourne constamment en manège.

Cette expérience confirmative des résultats précé-

dents, relativement à l'influence des chlorhydrates d'apomorphine sur la pression artérielle, démontre aussi que ces influences contraires sont véritablement antagonistes l'une de l'autre,

EXPÉRIENCE XXXIV (27 février 1897).

Chienne de 14 kilogrammes. On inscrit la respiration, la pression et le tracé sphymographique et, avant toute médication, on obtient des courbes normales qui indiquent : 183 millimètres de pression ; 126 pulsations et 18 mouvements respiratoires à la minute.

Dans la jugulaire on injecte 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe (Merck).

Huit secondes sont à peine écoulées que l'animal, après cinq soulèvements thoraciques amples et rapides a une syncope respiratoire complète.

Soudainement la pression monte à 318 millimètres, mais retombe presque aussitôt à 204 millimètres où elle se maintient une dizaine de secondes pour prendre une marche descendante régulière et rapide.

Au début, les pulsations cardiaques sont ralenties et très renforcées, leur hauteur est triplée, mais cette modification suit la marche de la courbe de pression, de telle sorte que, trois minutes après l'injection, on peut recueillir le fragment de tracé de la figure 27.

On voit à l'examen des trois courbes que la pression est très basse et ne dépasse pas 86 millimètres ; le pouls est petit et accéléré ; les mouvements respiratoires sont réguliers mais superficiels. Le chien est complètement immobile et sa sensibilité est très émoussée.

A ce moment, on injecte, toujours dans la veine, 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé (Merck).

Lentement et très progressivement, on voit la courbe mano-



Fig. 27. — Trois minutes après une injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe: *m*, pression; — *P*, sphygmographe; — *R*, respiration; — *S*, secondes (0 pour la pression). (Réduct. 1/4.)

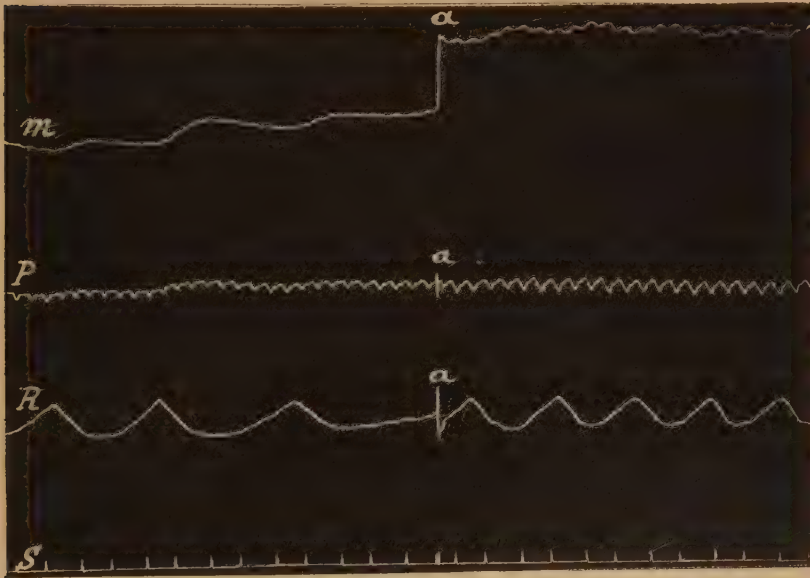


Fig. 28. — Relèvement de la pression et des pulsations par une injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate cristallisé : en *a, a, a*, on a arrêté le déroulement du papier pendant quelques instants, pour permettre la comparaison. (Réduct. 1/4.)

métrique se relever, le pouls prendre plus de force et la respiration s'accélérer un peu.

Le tracé 28 est pris au moment où ces phénomènes se produisent ; la différence avec le tracé 27 est notable ; en *a,a,a*, on arrête

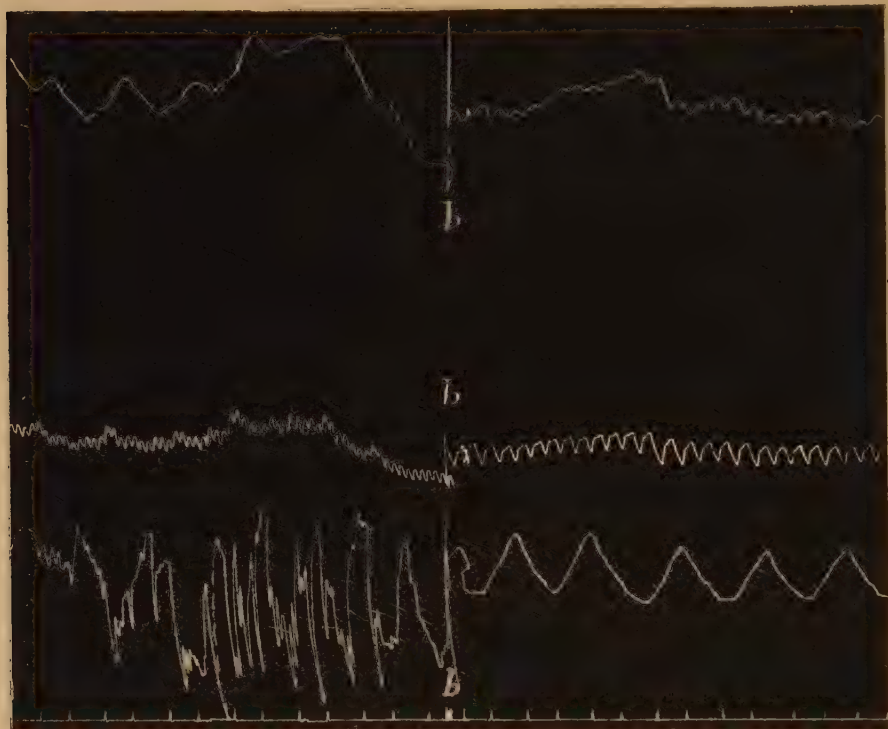


Fig. 29. — Deux minutes après l'injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Pendant la première partie jusqu'en *b,b,b*, l'animal a des secousses convulsives ; — *b,b,b*, arrêt de 15 minutes après lequel, l'animal s'étant calmé, on inscrit la 2^e partie du tracé. (Réduct. 1/4.)

un moment le déroulement du papier, pour avoir l'une à côté de l'autre des courbes prises à des instants différents, après un intervalle pendant lequel le mouvement ascensionnel s'est accusé.

Mais sous l'influence de cette injection excitante, la chienne paraît se réveiller, elle s'agite et se défend un peu, et, deux

minutes après, on voit apparaître des secousses convulsives qui n'aboutissent pas cependant à une crise épileptiforme parfaite. La respiration est irrégulière, accélérée, modifiée par les violentes secousses musculaires (tracé 29 en partie); le cœur est très accéléré et la pression de 86 millimètres est montée à 230 millimètres.

Tout cela se voit très bien sur toute la partie gauche du tracé 28, jusqu'en *b, b, b*, où l'on arrête le déroulement de la feuille de papier, pour attendre la fin de cette phase convulsive.

On remet en mouvement, quinze minutes après, et on inscrit le tracé qui est à droite de la ligne *b, b*, tracé qui démontre que la dernière dose de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé a non seulement combattu l'hypotension énorme produite par le sel amorphe, mais déterminé une hypertension qui se maintient jusqu'à la fin de l'expérience.

La bête, mise à terre, est très excitée, effarouchée, agitée; elle montre, en un mot, toutes les manifestations de l'apomorphine cristallisée.

EXPÉRIENCE XXXV (27 février 1897).

Chien griffon, pesant 15 kilogrammes, dont on inscrit, comme précédemment, respiration, pouls, pression. On se propose, en employant des doses modérées de médicament de mettre les deux sels en opposition deux fois de suite.

On inscrit d'abord le tracé normal A (fig. 30), qu'il est utile de reproduire ici, puisque nous ne représenterons pas les phases intermédiaires, et, après avoir obtenu ainsi l'état des fonctions à modifier, on fait une *première injection veineuse* de 10 centigrammes de *chlorhydrate d'apomorphine cristallisé*.

Après une légère chute de la courbe manométrique, celle-ci remonte, en même temps que la respiration s'accélère.

Cinq minutes après, on détache le fragment B (fig. 30), où l'hypertension produite est manifeste.

On injecte alors 10 centigrammes de *chlorhydrate d'apomor-*

A



B

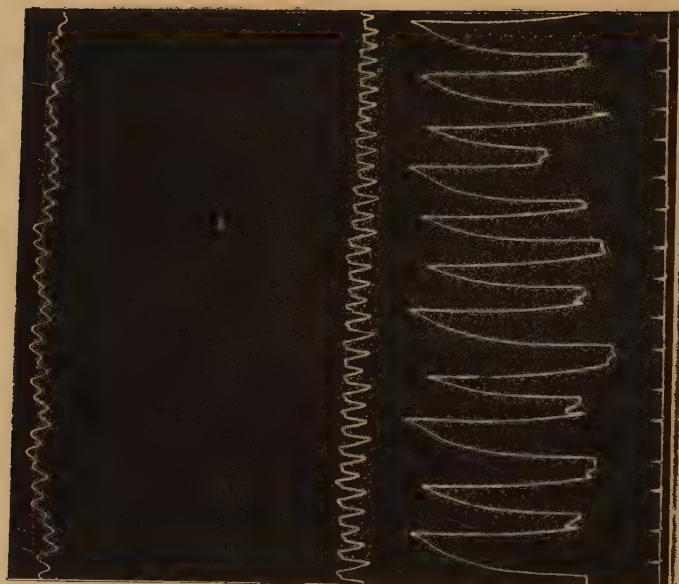
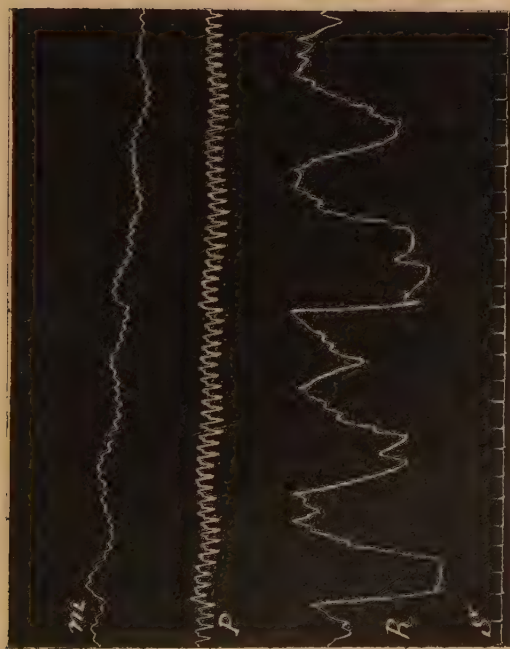


Fig. 30. — Premiers effets d'une injection veineuse de 10 centigrammes d'apomorphine cristallisée;
 A, état normal, avant l'injection;
 m, pression carotidienne; — P, sphygmographe; — R, respiration; — S, secondes. (Réduct. 1/6.)

C



D



Fig. 31. — Effets antagonistes des deux sels d'apomorphine.

C, cinq minutes après une injection veineuse de 10 centigrammes d'apomorphine *amorphe*.
 D, cinq minutes après une injection veineuse de 10 centigrammes d'apomorphine *cristallisée*.
 (Réduct. 1/6.)

phine amorphe et on assiste à une chute progressive de la pression avec accélération du cœur et irrégularité respiratoire. Cependant, cette première chute de pression n'est pas excessive et ne dépasse pas 116 millimètres. L'animal est sous cette influence depuis cinq minutes quand on inscrit le tracé C (fig. 31) où se voit le résultat obtenu.

Dans ces conditions, pour la deuxième fois, on revient au chlorhydrate d'apomorphine cristallisé qui, plus lentement que la première fois, mais aussi sûrement, relève la pression, sans lui faire atteindre son niveau primitif.

Pendant cinq minutes on laisse cette influence s'accuser et on prend le tracé D (fig. 31), où sont indiqués les faits que nous annonçons. Enfin, pour la dernière fois, en présence de cet état de choses, qui se maintient, on fait une injection veineuse de 20 centigrammes de *chlorhydrate d'apomorphine amorphe*.

L'action dépressive déjà connue succède à cette dernière injection et l'on voit la courbe manométrique descendre à un niveau qu'elle n'a pas encore atteint.

N'ayant pas l'intention de pousser plus loin l'expérience et suffisamment renseigné sur ces effets opposés et antagonistes des deux apomorphines, sur la tension artérielle en particulier, nous laissons dix minutes s'écouler et nous terminons l'essai en prenant le tracé 32 qui termine la série et démontre le fait par nous avancé.

Pendant toute la durée de cette expérience, l'état général du sujet, difficile à bien analyser, car il était immobilisé, a subi la plupart des modifications habituelles.

C'est ainsi qu'après la première dose de sel cristallisé il a paru plus excitable, tandis que l'apomorphine amorphe, injectée ensuite, l'a manifestement calmé ; mais la nouvelle dose d'apomorphine cristallisée l'a de nouveau excité et, à partir de ce moment, malgré les 20 centigrammes d'amorphe, injectés en dernier lieu, malgré l'hypotension produite, l'excitation avec agitation et hyperexcitabilité a constamment dominé.

D'ailleurs lorsque la dernière bande de tracé a été prise, on a mis l'animal à terre et on a bien vu, plus distinctement, qu'il

était agité, mais en même temps très affaibli, surtout dans le train postérieur qui conservait l'attitude hyénoïde.

On revoit le sujet trois heures après; il se promène en titu-



Fig. 32. — Dix minutes après une dernière injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. (Réduction 1/6.)

bant et se tient debout avec peine; malgré cela, il marche toujours et ne peut rester au repos.

Le lendemain, il était complètement rétabli.

En plus d'un point, cette expérience est instructive; d'abord pour la démonstration que nous poursuivons des effets contraires du sel d'apomorphine amorphe et du sel cristallisé :

De 165 millimètres la pression est portée à 196, par 10 centigrammes d'apomorphine cristallisée ;

De 196 elle est descendue à 120, par 10 centigrammes d'amorphe ;

De 120 elle est remontée à 144, par 10 centigrammes de cristallisée ;

Enfin de 144 elle retombe à 110, sous l'influence de

la dernière dose de 20 centigrammes d'apomorphine amorphe.

Cette expérience démontre encore qu'à la suite des injections alternantes de sel amorphe et de sel cristallisé ce sont, à la fin, les effets d'excitation qui dominent, entravés cependant par la dépression nerveuse et la parésie du train postérieur que les deux médicaments concourent à aggraver.

Enfin, il est évident que la narcose de l'apomorphine amorphe est probablement indépendante de l'hypotension qu'elle produit, puisqu'à la fin de notre expérience l'animal était en hypotension et n'était pas narcotisé.

De ces différentes études graphiques, il ressort donc clairement que les effets des deux sels d'apomorphine sur la circulation sont opposés et peuvent se combattre mutuellement, quand ils sont provoqués par des injections alternatives et successives de chaque médicament.

CHAPITRE III

DÉTERMINATION DE L'ÉQUIVALENT TOXIQUE EXPÉRIMENTAL DES SELS D'APOMORPHINE ET DE LA MORPHINE

Engagés dans notre étude comparative de l'apomorphine cristallisée et de l'apomorphine amorphe, au cours de laquelle nous avons pu faire ample connaissance avec les propriétés pharmacodynamiques de ces deux agents, nous avons recherché un autre terme de comparaison dans la détermination de leur équivalent toxique expérimental.

En effet, les expériences précédentes, bien que poursuivies dans des conditions variées et faites avec des doses variables aussi, ne permettent pas de conclure, même approximativement, relativement à la toxicité de chaque agent. Nous avons donc cru bon de faire une série d'essais spéciaux, dans les conditions habituellement employées, pour la fixation de l'équivalent toxique expérimental des liquides ou substances solubles dans l'eau.

Jusqu'à présent nous n'avons parlé que du chien et nous ne nous sommes pas occupé encore de l'action de l'apomorphine chez les autres animaux ; mais cela ne nous a pas paru être un motif suffisant pour ne rendre

compte ici que des déterminations de toxicité faites chez des chiens.

Le lapin étant l'animal que l'on met le plus souvent à contribution dans les laboratoires, pour les déterminations de toxicité, nous nous sommes adressé à lui et parlerons d'abord des résultats qu'il nous a donnés. De même, pour n'avoir pas à y revenir et prévoyant l'utilité prochaine d'une semblable comparaison, nous avons établi, dans les mêmes conditions, le degré de toxicité de la morphine.

Le procédé et le manuel opératoire que nous avons adoptés sont absolument ceux que nous avons décrits déjà, à propos des recherches que nous avons faites sur la toxicité des urines des différents animaux.

Nous rappellerons simplement qu'ils consistent à injecter le produit, lentement, au moyen d'une burette de Mohr, pourvue d'un tube souple terminé par une aiguille piquante qu'on introduit dans le caoutchouc d'une sorte de compte-gouttes, préalablement rempli de liquide, et fixé à demeure dans la veine jugulaire du lapin ou la sous-maxillaire du chien.

I. Essai chez le Lapin.

EXPÉRIENCE XXXVI (16 février 1897).

A. *Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé* (Merck). — Injection très lente d'une solution à 2 pour 100 dans la veine du lapin.

Dès les premiers centimètres cubes, l'animal commence à s'agiter et présente des mouvements de défense brusques et

d'apparence convulsive, qui n'ont pas cessé un seul instant et se sont au contraire exagérés progressivement.

La mort est survenue au milieu d'une convulsion violente, après l'introduction de 7 centimètres cubes, soit 14 centigrammes de sel.

Le lapin pesant 2 kg. 075, on a 67 milligrammes par kilogramme.

B. *Chlorhydrate d'apomorphine amorphe* (Merck). — Injection très lente d'une solution à 2 pour 100 dans la veine d'un lapin.

Dès les premiers centimètres cubes, l'animal présente de l'agitation et quelques secousses d'une violence modérée; mais cette agitation spontanée se calme peu à peu et le sujet ne garde qu'une très vive hyperexcitabilité. Il meurt sans crise finale, après l'injection totale de 10 centimètres cubes, soit 20 centigrammes de poison.

Ce lapin pesait 1 kg. 980 grammes; ce qui donne, comme coefficient toxique, 101 milligrammes par kilogramme.

C. *Chlorhydrate de morphine*. — Injection très lente d'une solution à 2 pour 100, dans la veine d'un lapin de 2 kg. 110.

Pendant toute la durée de l'expérience, le lapin est très calme; vers la fin seulement il devient très hyperexcitable, s'agite par moment, sursaute au moindre bruit et sous l'influence du moindre contact.

Finalement, il meurt au milieu d'une crise et d'un spasme tétaniforme, après avoir reçu 65 centimètres cubes, ce qui, d'après le titre de la solution, représente 1 gr. 30 de morphine. Le lapin pesant 2 kg. 110, on a 61 centigrammes par kilogramme.

En résumé, dans ces premiers essais, le degré de toxicité de chaque agent s'est trouvé fixé à :

0,067 par kilogramme de lapin, pour le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé;

0,101 par kilogramme de lapin, pour le chlorhydrate d'apomorphine amorphe;

0,610 par kilogramme de lapin, pour le chlorhydrate de morphine.

EXPÉRIENCE XXXVII (17 février 1897).

A. *Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé* (Merck). — Dans les mêmes conditions que précédemment, injection très lente d'une solution à 2 pour 100 dans la veine d'un lapin de 1 kg. 980.

Le premier demi-centimètre cube est à peine injecté, que survient l'agitation avec secousses brusques périodiques et renforcement du cœur.

Malgré la modération apportée à l'introduction du poison, l'agitation et l'hyperexcitabilité vont en s'accusant, pendant toute la durée de l'expérience.

Enfin, l'animal prend une crise violente de tétanisme et meurt peu de temps après, ayant reçu 6 centimètres cubes de la solution, soit 12 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine.

Le lapin pesant 1 kg. 980, on a 66 milligrammes comme coefficient de toxicité.

B. *Chlorhydrate d'apomorphine amorphe* (Merck). — Injection très lente d'une solution à 2 pour 100 dans la veine d'un lapin de 2 kg. 170.

Comme le précédent, l'animal commence à s'agiter aussitôt après avoir reçu le premier demi-centimètre cube. Cette agitation se traduit par des secousses brusques, périodiques, avec hyperexcitabilité ; puis survient une période de calme pendant laquelle le lapin ne bouge pas spontanément, il est seulement très hyperexcitable.

Après l'injection de 9 centimètres cubes surviennent encore quelques secousses convulsives et l'animal meurt, sans spasme, par arrêt primitif et subit de la respiration, ayant reçu 12 centimètres cubes, soit 24 centigrammes de poison.

La dose toxique par kilogramme est donc 110 milligrammes.

C. *Chlorhydrate de morphine*. — Injection très lente, d'une solution exactement titrée à 2 pour 100, dans la veine d'un lapin de 2 kg. 080. Pendant toute la première partie de l'expé-

rience, l'animal paraît très calme et ne se défend pas. C'est seulement après avoir reçu 14 à 15 centimètres cubes qu'il montre une hyperexcitabilité qui s'accuse progressivement et s'exagère de plus en plus. Vers la fin, il prend une crise tétaniforme, mais il ne meurt que peu de temps après, sans spasme final, ayant reçu la dose totale de 60 centimètres cubes, représentant 1 gr. 20 de poison.

Le lapin pesant 2 kg. 080, on a 58 centigrammes par kilogramme.

Le résumé de ces essais établit, comme coefficient toxique de chaque médicament :

66 milligrammes par kilogramme de lapin, pour le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé ;

110 milligrammes par kilogramme de lapin, pour le chlorhydrate d'apomorphine amorphe ;

580 milligrammes par kilogramme de lapin, pour le chlorhydrate de morphine.

EXPÉRIENCE XXXVIII (29 mai 1897).

Dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons déterminé le coefficient toxique des deux apomorphines et de la morphine. Les effets observés pendant l'injection ont été ceux que nous venons de décrire, aussi donnons-nous seulement ici les résultats numériques.

A. Lapin de 2 kg. 330 grammes, tué par 15 centigrammes d'apomorphine cristallisée, soit 64 milligrammes par kilogramme.

B. Lapin de 2 kg. 405 grammes, tué par 21 centigrammes d'apomorphine amorphe, soit 87 milligrammes par kilogramme.

C. Lapin de 2 kg. 40 grammes, tué par 1 gr. 18 de chlorhydrate de morphine, soit 578 milligrammes par kilogramme.

Ces trois séries d'expériences nous ont donné des résultats assez concordants. En prenant la moyenne des chiffres, nous arrivons à fixer ainsi l'équivalent toxique

expérimental des trois sels d'alcaloïdes dont nous nous sommes occupé :

65 milligrammes pour le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé ;

99 milligrammes pour le chlorhydrate d'apomorphine amorphe ;

588 milligrammes pour le chlorhydrate de morphine.

Chez le lapin, les deux sels d'apomorphine se montrent donc plus toxiques que la morphine d'où ils dérivent, mais le chlorhydrate cristallisé est plus toxique que le chlorhydrate amorphe.

Dans les expériences suivantes, faites d'après les mêmes méthodes, nous verrons qu'il n'en est pas de même chez le chien :

II. Équivalent toxique expérimental des apomorphines et de la morphine chez le chien.

EXPÉRIENCE XXXIX (10 avril 1897)

A. *Chlorhydrate d'apomorphine cristallisé* (Merck). — Injection lente d'une solution à 2 pour 100 dans la veine d'un petit chien de 3 kg. 200.

Ce petit animal est très vigoureux, très résistant et jeune.

Dès l'arrivée dans le sang des premiers centimètres cubes, le sujet commence à s'agiter, il a des mouvements de défense énergiques que la moindre stimulation provoque.

Cette agitation, avec hyperexcitabilité, s'exagère progressivement et rapidement ; l'animal est dans un perpétuel mouvement que rien ne calme et ne peut modérer. Il salive abondamment, il a du réveil du péristaltisme et évacue des excréments.

Vers la fin de l'expérience, des spasmes convulsifs apparaissent avec contraction tétanique de courte durée et, après l'un des accès, plus violents que les autres, l'animal meurt. Il a reçu 16 centimètres cubes de la solution, soit 32 centigrammes de poison ; ce qui donne 10 centigrammes par kilogramme.

B. *Chlorhydrate d'apomorphine amorphe* (Merck). — Injection lente d'une solution à 2 pour 100, dans la veine d'un chien de 3 kg. 890. Cet animal jeune et bien portant est naturellement très excitable.

Dès les premiers centimètres cubes introduits dans la veine, ses cris et ses mouvements de défense cessent ; il est immédiatement calmé et ce calme persiste en s'accusant de plus en plus, jusqu'à ce qu'on arrive à l'inertie complète que produit habituellement le sel amorphe.

Toute la durée de l'expérience se passe ainsi ; le chien semble dormir profondément, il a une respiration lente, superficielle ; il est insensible, en résolution musculaire. Il a eu des défécations abondantes.

Jusqu'à la fin rien ne change et la mort s'annonce simplement par des pauses respiratoires et des plaintes très faibles ; pas de crises, pas de secousses musculaires, pas la moindre convulsion ; il faut observer le sujet très attentivement pour voir la respiration s'arrêter la première et l'animal mourir, après injection de 17 centimètres cubes représentant 34 centigrammes de sel. La dose par kilogramme est donc de 87 milligrammes.

C. *Chlorhydrate de morphine*. — Chien, pesant 10 kilogrammes. Injection lente d'une solution de chlorhydrate de morphine à 2 pour 100 dans la veine.

Dès les premiers centimètres cubes, après une très légère agitation, l'animal est calme, il se met à ronfler bruyamment, les yeux en strabisme convergent, mais la conjonctive toujours sensible.

La sidération est telle que le sujet peut supporter les piqûres, les contacts douloureux sans réagir, il ne paraît pas sentir et les réflexes sont peu marqués. Parfois, on voit des petites secousses brusques se produire en plein sommeil, mais seule-

ment après l'injection des 17 premiers centimètres cubes. Jusqu'à 30 centimètres cubes, ces secousses sont très espacées et peu nombreuses; mais, lorsqu'on atteint les doses fortes, elles prennent plus d'importance, elles impressionnent davantage le sujet qui, à chaque mouvement brusque, ouvre les yeux et semble se réveiller. Son sommeil d'ailleurs est moins profond, moins calme, il est manifestement troublé par des impressions nouvelles; la dépression cérébrale est évidente, mais le chien est soumis à des influences stimulantes très apparentes.

Après l'injection des 100 centimètres cubes, portant à 2 grammes la dose de morphine, il est devenu très manifestement hyperexcitable, alors qu'au début il réagissait à peine au contact. Le moindre bruit, un choc, un contact, le fait sursauter violemment. Cette hyperexcitabilité va en s'exagérant avec la quantité d'alcaloïde introduite, la moindre piqure détermine un mouvement réflexe d'une grande violence comme si le sujet était strychnisé; il semble même qu'il ne dort plus.

Soudainement il prend, à trois reprises, un spasme tétanique violent qui disparaît assez vite, mais le corps est constamment agité par des tremblements généraux intenses, tremblements presque ininterrompus et devenant de plus en plus forts et prolongés; l'animal est secoué par un grand frisson. Il est toujours très hyperexcitable, et, pendant les crises, la sécrétion salivaire, jusque-là tarie, s'est réveillée et exagérée.

Mort à 212 centimètres cubes. Cette quantité de liquide correspond à 4 gr. 24 de morphine, ce qui, d'après le poids du chien, donne, comme équivalent toxique expérimental, 424 milligrammes par kilogramme.

EXPÉRIENCE XL (3 mai 1897).

Chien, pesant 3 kg. 350. Injection veineuse lente d'une solution à 2 pour 100 de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Après l'introduction de 2 centimètres cubes, vomissements, dé-

fécatiions, agitation manifeste. Après 9 centimètres cubes, vomissements nouveaux.

Après 13 centimètres cubes, grande crise épileptiforme avec mouvements cloniques violents; sécrétion salivaire abondante, etc.

A partir de 15 centimètres cubes, état convulsif permanent, avec agitation et crises; hypertension et accélération du pouls.

Après 25 centimètres cubes, spasme tétanique et exagération des crises convulsives.

Mort après l'injection de 27 centimètres cubes; température rectale 41°3.

L'animal a été tué par 54 centigrammes de poison, son poids étant de 5 kg. 350 grammes, nous avons 10 centigrammes par kilogramme.

Apomorphine amorphe. — Petit chien, de 4 kg. 250 grammes, très excitable et se défendant bruyamment. On lui injecte lentement dans la veine une solution d'apomorphine amorphe à 2 pour 100.

Aussitôt après l'écoulement des deux premiers centimètres cubes, l'animal prend une syncope respiratoire, qui disparaît bientôt; quelques cris, puis calme complet.

Pas de vomissements, mais défécations abondantes. La pression carotidienne est très faible, le pouls petit et accéléré. On continue l'injection très lentement, mais rien de saillant ne se montre. Mort par arrêt primitif de la respiration, à 11 centimètres cubes, ce qui représente 22 centigrammes de poison et donne 51 milligrammes par kilogramme.

EXPÉRIENCE XLI (12 mai 1897).

A. Chien, pesant 8 kilogrammes. Injection veineuse d'une solution à 2 pour 100 d'apomorphine cristallisée. Dès les premiers centimètres cubes, vomissements répétés, agitation, hyperexcitabilité, salivation. L'excitation et l'hyperexcitabilité

augmentent avec la dose et à 42 centigrammes apparaissent les premières crises convulsives ; leur violence va s'exagérant de telle sorte qu'elles se succèdent presque sans interruption. Ce sont des crises épileptiformes franches, comme celles déjà décrites. Le sujet meurt dans un spasme tétanique, après avoir reçu 88 centigrammes : soit, par rapport au poids, 11 centigrammes par kilogramme.

B. Chien très excitable, pesant 5 kg. 500. Injection veineuse d'une solution d'apomorphine amorphe à 2 pour 100. Mouvements de défense brusques aux premiers centimètres cubes, suivis bientôt de la phase dépressive et narcotique décrite ; pas de vomissements. Pendant toute la durée de l'expérience, rien ne change, et l'animal, toujours narcotisé et immobile, meurt à la suite de spasmes respiratoires, après avoir reçu 48 centigrammes de poison, soit, par rapport au poids, 80 milligrammes par kilogramme.

EXPÉRIENCE XLII (17 mai 1897).

Chlorhydrate de morphine. — Chien, pesant 12 kg. 900. — Injection lente d'une solution de chlorhydrate de morphine à 2 pour 100 dans la veine. Calme et sommeil immédiats qui persistent, avec quelques rares secousses, jusqu'aux 80 premiers centimètres cubes. Après cette dose, les secousses et les mouvements cloniques deviennent plus fréquents ; l'animal est aussi plus hyperexcitable et réagit vivement au contact. Le sommeil devient plus léger ; avec les doses, l'hyperexcitabilité augmente et bientôt le sujet entre dans la phase des crises convulsives et des spasmes tétaniques, qui aboutit à la mort, après injection de 312 centimètres cubes, représentant 6 gr. 24 de morphine. Par kilogramme, l'équivalent toxique est de 483 milligrammes.

En résumé, dans les essais précédents, nous avons obtenu successivement comme dose toxique, par kilo-

gramme de chien, pour chacun des alcaloïdes qui nous occupent :

10, 10 et 11 centigrammes, pour l'apomorphine cristallisée ;

87, 51 et 80 milligrammes, pour le chlorhydrate amorphe ;

424 et 483, pour le chlorhydrate de morphine.

Ces résultats nous donnent les moyennes suivantes :

103 milligrammes pour le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé ;

72 milligrammes pour le chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

453 milligrammes pour le chlorhydrate de morphine.

Comme chez le lapin, nous remarquons la toxicité beaucoup plus grande des sels d'apomorphine par rapport à la morphine ; mais, comparativement au lapin, le chien se montre plus sensible à ce dernier alcaloïde.

Par contre, l'apomorphine cristallisée est moins toxique pour le chien que pour le lapin, tandis que c'est le fait inverse qui s'observe avec l'apomorphine amorphe, qui est plus toxique que le sel cristallisé chez le chien.

En somme, comme dans tout ce que nous avons vu, l'espèce canine est toujours plus sensible aux agents déprimants et paralysants qu'aux substances excitantes, et ces divers essais de toxicité établissent bien une différence nette entre le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et le chlorhydrate amorphe.

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS DES PROPRIÉTÉS DES SELS D'APOMORPHINE PAR LEUR MÉLANGE EN DIVERSES PROPORTIONS.

Les essais précédents, dans lesquels nous avons étudié les deux sels d'apomorphine, en les opposant successivement les uns aux autres, ont rendu intéressante la question de savoir quel pourrait être le résultat de leur introduction simultanée dans la veine d'un chien. Nous en avons fait l'expérience, et voici ce que nous avons constaté.

EXPÉRIENCE XLIII (11 mars 1897).

Petite chienne loulou, pesant 11 kilogrammes, très grasse. Dans la jugulaire on lui injecte 10 centimètres cubes d'un mélange à parties égales de solution à 2 pour 100 d'apomorphine cristallisée et d'apomorphine amorphe, soit 10 centigrammes de chaque sel.

Immédiatement le sujet paraît très faible du train postérieur; il reste couché, immobile et ne cherche pas à courir; cependant il a les effarements, l'hyperexcitabilité du chien qui a reçu de l'apomorphine cristallisée et sursaute au contact ou au bruit.

Peu à peu, l'effet s'accuse du côté de l'excitation, la petite bête devient plus excitable, s'agite vivement, mais elle est con-

sidérablement gênée dans ses mouvements par la parésie du train postérieur qui est très accusée.

En somme, si, aussitôt après l'injection, les manifestations d'excitation ne se sont pas montrées comme lorsqu'il s'agit de l'apomorphine cristallisée pure, la dominante de l'action, dans les effets généraux observés, est certainement l'excitation.

EXPÉRIENCE XLIV (9 mars 1897).

Chien, pesant 15 kilogrammes, fixé sur la table et disposé

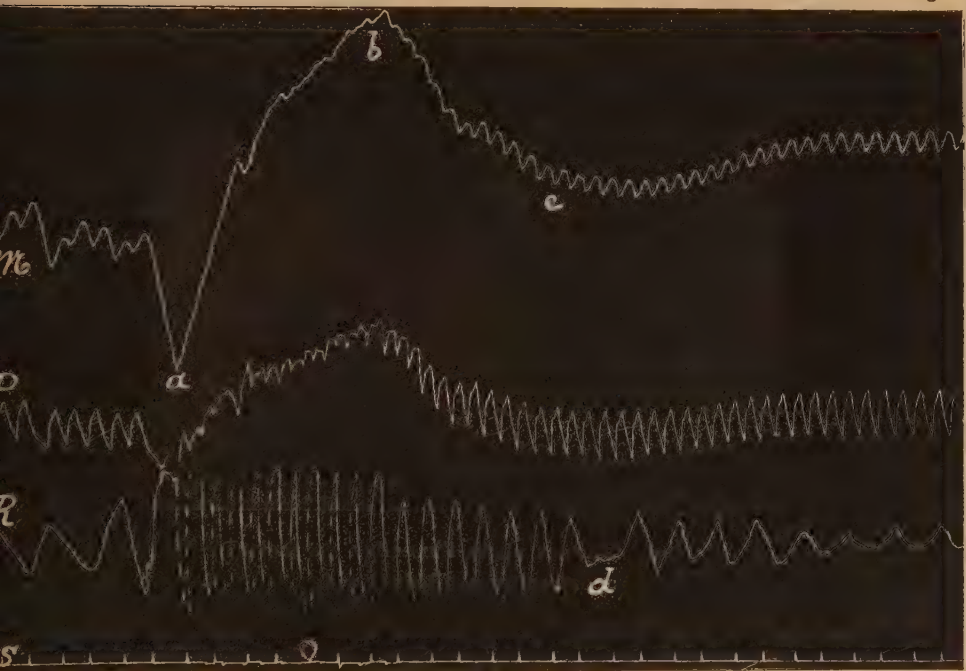


fig. 33. — Injection veineuse d'un mélange à parties égales d'apomorphine cristallisée et d'apomorphine amorphe. — Premiers effets : — M, pression carotidienne ; — P, sphygmographe ; — R, respiration ; — S, secondes. (Réduct. 1/3.)

pour inscrire les mouvements respiratoires, la pression caroti-

dienne et le tracé sphymographique. On lui injecte, dans la jugulaire, un mélange comprenant 10 centigrammes d'apomorphine cristallisée et 10 centigrammes d'apomorphine amorphe.

Sur la figure 33, qui contient un petit fragment de l'état normal, on voit que le premier résultat de cette injection est une chute brusque, *a*, de la courbe manométrique, qui se relève aussitôt pour atteindre un niveau très élevé, *b*, et prendre ensuite un état moyen qu'elle doit conserver un certain temps.

Le pouls est renforcé, la respiration est momentanément accélérée, mais pas la moindre tendance à la syncope.

Evidemment, ces premiers effets rappellent ceux de l'apomorphine cristallisée; mais, pendant les instants suivants, la pression descend graduellement et insensiblement, sans dépasser 146 millimètres.

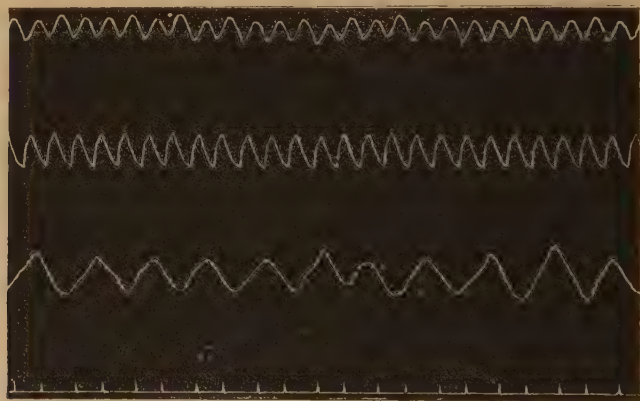
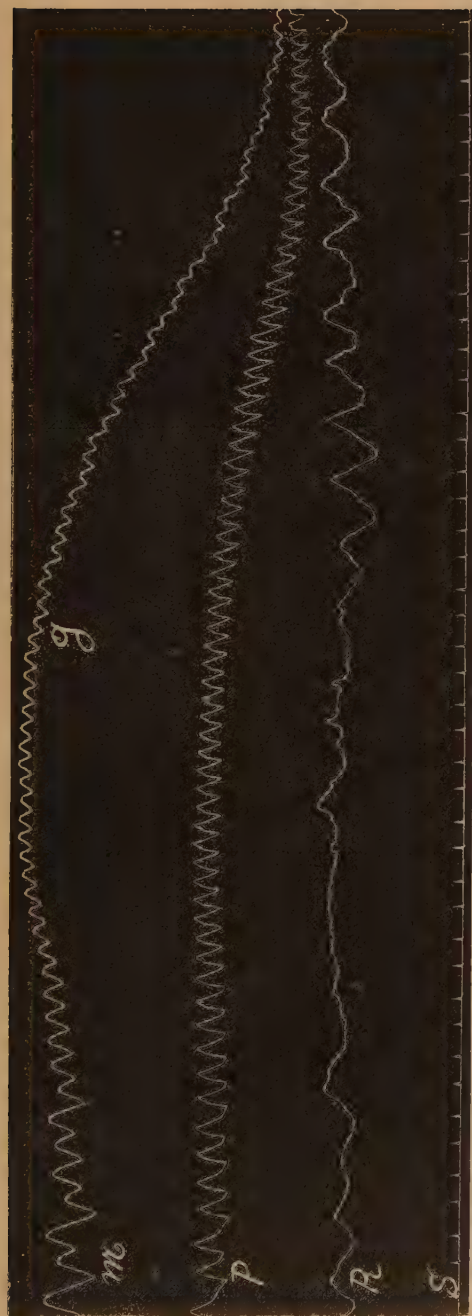


Fig. 34. — Douze minutes après l'injection du mélange des deux apomorphines. (Réduct. 1/3.)

Elle conserve définitivement ce niveau, de telle sorte que, après douze minutes, nous pouvons détacher le tracé 34, où l'on voit que, à part la disparition des grandes oscillations physiologiques, les trois courbes inscrites sont peu modifiées. Nous n'avons pas l'hypertension du sel cristallisé, rien non plus de la tendance à la chute manométrique du sel amorphe.



L. G.

Fig. 35. — Deuxième injection veineuse de 10 centimètres cubes du mélange des deux apomorphines;
— M, P, R, S, même signification. (Réduct $\frac{1}{3}$.)

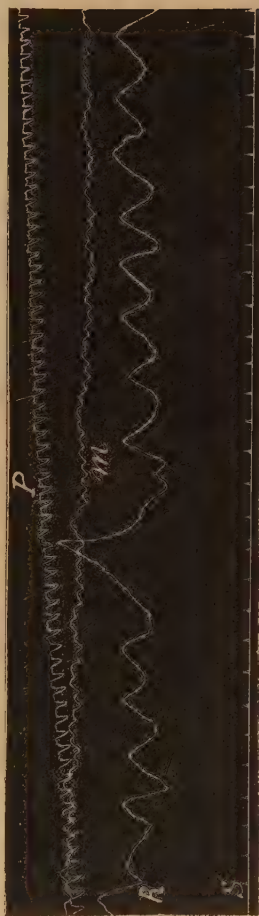


Fig. 36. — Suite immédiate, sans interruption, du tracé précédent. (Réduct. $\frac{1}{3}$.)

Les choses en sont là, lorsque nous procédons à une deuxième injection veineuse des mêmes quantités de chaque médicament mélangées.

Or, chose qui nous a surpris, après avoir entamé une marche ascendante, la courbe de pression est brusquement tombée, pendant que les pulsations cardiaques s'accéléraient en s'affaiblissant.

Les figures 35 et 36, qui sont exactement la continuation l'une de l'autre, sont détachées au moment même où se passent ces modifications. On voit de plus, sur la figure 35, que la respiration, momentanément superficielle, est légèrement troublée.

Cette hypotension subite qui rappelle les effets de l'apomorphine amorphe n'a pas duré plus de deux minutes. Assez rapidement la plume manométrique est remontée pour atteindre, au bout de cinq minutes, le niveau exact qu'elle occupait avant la deuxième injection dont nous parlons maintenant.

Elle dépasse même ce niveau, au-dessus du 0 et, après une troisième injection des mêmes quantités, qui l'a surélevée momentanément, elle oscille autour de 162 millimètres.

La figure 37, détachée vingt minutes après, est intéressante parce qu'elle démontre que, malgré l'introduction dans la veine de 30 centigrammes d'apomorphine amorphe, mélangés à 30 centigrammes d'apomorphine cristallisée, la pression s'est bien soutenue, le cœur n'a pas faibli et la respiration est peu troublée.

La figure 37 est encore intéressante parce qu'elle correspond exactement au moment où une quatrième injection veineuse de 10 centigrammes de chaque sel est faite.

On voit que cette injection trouble fort peu les fonctions que nous étudions et détermine simplement une élévation très passagère de la courbe manométrique, élévation dont on voit le commencement et la fin.

On laisse les choses ainsi sans augmenter la dose de poison ; l'animal a reçu dans la veine le total de 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée et de 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe, soit 80 centigrammes

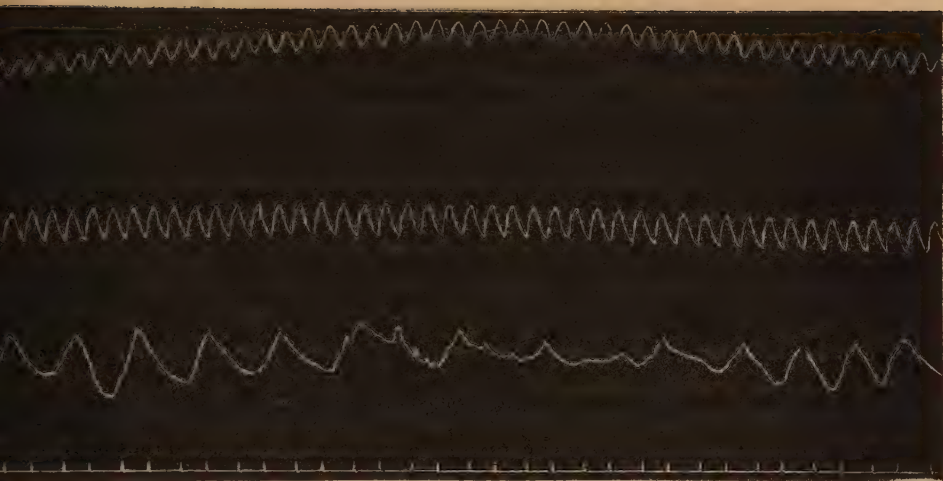


Fig. 37. — Vingt minutes après la dernière dose du mélange des deux apomorphines, au moment d'une injection de 10 centigrammes de chaque sel. (Réduct. 1/3.)

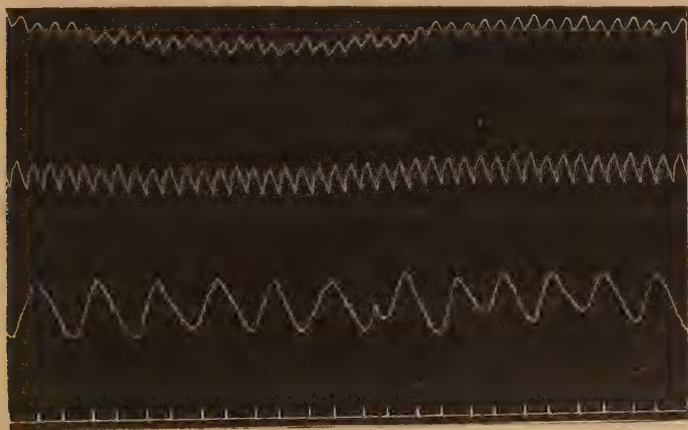


Fig. 38. — Une heure après le début de l'expérience, 25 minutes après l'injection totale de 40 centigrammes de chaque apomorphine. (Réduct. 1/3.)

de médicament, et ne paraît pas très influencé. Il est parfaitement calme, ne s'agite pas, ne présente aucune tendance à la convulsion et se montre simplement un peu hyperexcitable.

On le laisse aux appareils pendant vingt-cinq minutes encore, afin de suivre les modifications qui pourraient se produire lentement et on termine l'expérience en prenant la figure 38 qui démontre que, malgré la dose considérable de médicament injecté, le cœur et la pression se soutiennent fort bien.

On libère le sujet et on le met à terre. Son train postérieur est complètement parésié ; il peut à peine se traîner, et ne reste pas debout, il cherche cependant à se déplacer, mais il n'a pas l'effarement, l'affolement des chiens qui ont reçu seulement l'apomorphine cristallisée.

Cependant, avec le temps, il reprend peu à peu de l'énergie et, une heure après, il tourne en manège en titubant.

Le soir il est très calme et le lendemain on le trouve complètement rétabli.

Cette expérience nous paraît fort intéressante comme démonstration des effets antagonistes des deux sels d'apomorphine ; nous avons vu ces effets se manifester, surtout après les dernières injections, car les deux premières ont déterminé chacune des modifications contraires, très fugaces, mais évidentes.

Ces résultats, il est vrai, ne s'observent pas toujours avec la même intensité, on va le voir dans l'expérience suivante, faite dans d'excellentes conditions, et dans laquelle la neutralisation des actions propres de chaque sel a été beaucoup plus complète.

EXPERIENCE XLV (12 avril 1897).

Grossé chienne, âgée de trois ans, pesant 25 kilogrammes, méchante et difficile à aborder. Après immobilisation sur la table on se met en mesure d'inscrire sa pression carotidienne, sa respiration et son tracé sphymographique.

Pendant tous les préliminaires de l'expérience la bête ne bouge pas et n'a pas le moindre mouvement de défense.

On peut, dans des conditions aussi bonnes que possible, inscrire l'état normal des fonctions que l'on compte étudier et noter :

153 millimètres de pression ;
126 pulsations ;
20 mouvements respiratoires.

Dans la jugulaire, on injecte 6 centimètres cubes d'un mélange, à parties égales, de deux solutions à 2 pour 100, l'une d'apomorphine cristallisée, l'autre d'apomorphine amorphe.

Presque immédiatement, après trois soulèvements thoraciques, la respiration s'arrête complètement, la courbe manométrique s'élève et les pulsations cardiaques se renforcent en se ralentissant. Trente secondes après l'injection, on relève :

164 millimètres de pression ;
84 pulsations ;
0 respiration.

La syncope respiratoire persiste pendant une minute et demie et les mouvements réapparaissent, d'abord très superficiels, mais peu à peu ils reprennent leur énergie première.

Dans tous les cas il n'y a pas eu une hypertension plus accusée que celle que nous avons déjà enregistrée et la courbe n'est pas tombée brusquement comme cela a lieu avec l'apomorphine amorphe.

Cependant le mouvement du manométrographe s'accuse du côté de la chute et, après dix minutes, sa plume a pris un niveau moyen d'où elle ne varie pas.

A ce moment-là nous enregistrons les modifications suivantes :

132 millimètres de pression ;
114 pulsations ;
30 respirations

Les choses étant ainsi, nous injectons une nouvelle dose de 9 centimètres cubes du mélange.

Immédiatement, cette injection ne fait rien de bien notable ; elle a simplement pour résultat de faire osciller légèrement la courbe manométrique et de rendre la respiration plus superficielle ; mais c'est tout et cela ne dure pas. Après quarante-sept secondes, la pression se met à descendre brusquement, sans modifications corrélatives apparentes, ni des pulsations sphygmographiques, ni de la respiration, et elle atteint :

98 millimètres, niveau inférieur, qu'elle conserve à peine vingt secondes. En effet, elle reprend rapidement une marche en sens inverse et se trouve, en moins d'une minute au niveau qu'elle occupait avant la deuxième injection.

Afin de laisser les fonctions reprendre leur équilibre, on attend cinq minutes encore et on prend un fragment de tracé qui indique :

126 millimètres de pression ;

150 pulsations ;

45 respirations.

En somme, il est évident que le mélange des 15 centigrammes de sel cristallisé et des 15 centigrammes de sel amorphe a eu pour résultat de déterminer une hypotension artérielle avec accélération du cœur et de la respiration. Mais si l'on veut bien se reporter à la chute manométrique que produit seule l'apomorphine amorphe on verra que l'hypotension obtenue ici est relativement peu importante.

Voulant pousser l'expérience encore plus loin, pour la troisième fois, nous faisons une injection que nous portons à 10 centimètres cubes soit 10 centigrammes de chaque alcaloïde. Comme nous l'avons vu dans la précédente expérience, cette injection ne détermine qu'une simple oscillation de la courbe manométrique et ne modifie ni les pulsations sphygmographiques, ni la respiration.

La pression a de grandes oscillations, s'élève et s'abaisse périodiquement, mais n'a pas les grands mouvements de descente que nous avons obtenus précédemment. Elle finit par prendre

un niveau moyen qu'elle conserve, de telle sorte que, après quinze minutes, on peut noter les renseignements suivants :

128 millimètres de pression ;

147 pulsations ;

24 respirations.

On prolonge l'expérience pendant dix minutes encore, et lorsqu'on a acquis la certitude que rien ne change dans l'état précédent, qui correspond aux effets produits par 25 centigrammes de chaque apomorphine, on cherche à savoir si l'*apomorphine amorphe*, injectée seule produirait ses effets habituels.

On en injecte 16 centigrammes dans la jugulaire.

Dès le début, cette injection passe inaperçue ; elle détermine simplement les grandes oscillations des injections précédentes et finalement une descente de la courbe à 96 millimètres. On injecte encore 10 centigrammes d'apomorphine amorphe qui produisent encore quelques oscillations, mais aboutissent à une chute plus considérable que les précédentes.

Dix minutes après, on termine l'expérience et on enregistre les résultats suivants :

86 millimètres de pression ;

117 pulsations ;

30 mouvements respiratoires

Cette expérience est aussi concluante que celle qui précède, relativement à une neutralisation partielle des effets de chaque sel d'apomorphine par leur mélange et leur injection simultanée dans une veine.

Du côté de la pression, on voit nettement une tendance à la chute, mais qui n'est jamais accusée comme lorsqu'il s'agit du sel amorphe tout pur.

De plus, on a pu voir aussi par les dernières injections de cette apomorphine amorphe, qui ont été faites après les 50 centigrammes de mélange, que les éléments vaso-moteurs étaient dans des conditions de résistance plus grande, puisqu'il a fallu

faire deux injections, l'une de 16, l'autre de 10 centigrammes, pour déterminer une descente bien franche de la pression.

Du côté des autres fonctions nous avons noté un peu d'hypersécrétion salivaire et surtout un calme complet qui a persisté pendant toute la durée de l'expérience.

Pas la moindre agitation, pas d'hyperexcitabilité ; de ce côté, la dominante appartient au sél amorphe.

D'ailleurs lorsqu'on eut libéré le sujet des appareils et qu'on l'eut mis à terre, on vit qu'il était très déprimé, presque en résolution musculaire et incapable de se tenir debout.

En somme, comme la précédente, cette expérience nous paraît très démonstrative des effets antagonistes des deux sels d'apomorphine, quand on les introduit dans une veine ; elle confirme ce que les essais isolés nous ont appris, relativement aux effets opposés que l'on peut développer, d'une part, avec le chlorhydrate d'apomorphine cristallisée, d'autre part, avec le chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Il est enfin quelques détails que nous croyons devoir souligner : c'est d'abord la lenteur avec laquelle s'accusent les quelques modifications produites ; le peu de brusquerie et d'intensité de ces modifications et, enfin, cette sorte d'accoutumance qu'acquièrent ou semblent acquérir les éléments réactionnels à la suite des premières injections de mélange.

En effet, pour nous en tenir réellement à la pression, dans chaque expérience que voyons-nous ?

La première injection détermine une hypertension immédiate, plus ou moins accusée, qui persiste un peu, mais s'atténue au point que la courbe redescend à son niveau normal ou même un peu en dessous.

Prédominance des effets dépressifs.

La deuxième injection, au contraire, après quelques oscillations sans importance mais prolongées, est suivie d'une chute notable mais assez courte du niveau manométrique qui, peu à peu, remonte et reprend sa hauteur normale ou voisine de la normale.

Après cela, plus rien ou peu de chose ; les éléments paraissent accoutumés au contact étranger, de telle sorte que les injections ultérieures ne produisent que de faibles oscillations et modifient très peu la pression, la respiration et le tracé sphygmographique ; du moins dans les limites où nous avons opéré, car de cette neutralisation physiologique apparente on ne saurait conclure à l'innocuité du mélange. C'est ce que nous apprendront nos essais de détermination de sa toxicité exacte.

**ÉQUIVALENT TOXIQUE DU MÉLANGE A PARTIES ÉGALES
DES DEUX APOMORPHINES**

EXPÉRIENCE XLVI (10 avril 1897).

Dans la veine d'un lapin de 1 kg. 970, on injecte, suivant notre méthode habituelle, un mélange à parties égales de deux solutions à 2 pour 100 de chaque apomorphine.

Le sujet est assez calme pendant toute la durée de l'injection ; ce n'est que vers la fin qu'il s'agite un peu et il meurt dans un spasme, après le 12^e centimètre cube, soit 24 centigrammes du mélange. L'équivalent toxique, par kilogramme, est de 122 milligrammes, 61 milligrammes de chaque sel.

EXPÉRIENCE XLVII (29 mai 1897).

A. Lapin, pesant 2 kg. 400 ; injection du mélange à parties égales des deux sels d'apomorphine, mêmes manifestations et mort après introduction de 26 centigrammes du mélange, soit 108 milligrammes par kilogramme. — 54 milligrammes de chaque sel.

B. Lapin, pesant 2 kg. 505, tué par 31 centigrammes du mélange à parties égales des deux apomorphines.

Coefficient toxique : 123 milligrammes par kilogramme ; soit 61 milligrammes de chaque sel.

Nous avons vu un autre animal résister davantage à ces injections ; mais c'est un fait assez exceptionnel. Nous le reproduisons ici cependant.

EXPÉRIENCE XLVIII (10 mars 1897).

Dans les mêmes conditions que précédemment, on injecte très lentement, dans la veine d'un lapin, *un mélange à parties égales* de deux solutions à 2 pour 100, d'apomorphine cristallisée et d'apomorphine amorphe. Contrairement à ce que nous avons observé avec chaque sel isolé, les premiers centimètres cubes introduits n'ont rien produit ; pas d'agitation, pas de mouvements de défense ; ce n'est qu'après avoir reçu 5 à 6 centimètres cubes que l'animal a présenté un peu d'excitation, surtout d'hyperexcitabilité.

Cette excitation est allée en s'exagérant progressivement, l'animal s'est débattu constamment ; il mâchonnait, sortait la langue hors de la bouche, comme s'il cherchait à lécher les objets environnants ; il salivait abondamment et, de plus, les larmes étaient aussi sécrétées en plus grande quantité.

Autour de 16 à 17 centimètres cubes, une grande crise convulsive assez violente est survenue, mais elle s'est calmée ; la respiration est entre-coupée, le cœur bat très fort.

Deuxième crise après l'injection du 19^e centimètre cube, mais comme la première elle disparaît ; cependant le lapin ne résiste pas davantage, sa respiration est très superficielle et s'arrête après l'introduction de 20 centimètres cubes.

L'animal a donc reçu 40 centigrammes de poison ; 20 centigrammes de chaque sel. Il pesait 2 kg. 250, ce qui donne 177 milligrammes de poison par kilogramme ; soit 88 milligrammes d'apomorphine cristallisée, 88 milligrammes d'apomorphine amorphe.

En résumé, lorsqu'on injecte dans la veine du lapin le mélange des deux apomorphines, on parvient à en introduire une quantité supérieure à celle qui est mortelle lorsqu'il s'agit de chaque sel isolé.

Il y a probablement une neutralisation partielle par antagonisme réciproque ou bien, ce qui est plus hypothétique, un des agents s'efface devant l'autre et le laisse produire seul ou presque seul les effets toxiques qui amènent la mort. Nous voyons, en effet, que, dans deux au moins de nos essais, l'apomorphine cristallisée, dont l'équivalent toxique est 65 milligrammes, figure dans le mélange dans la proportion de 61 milligrammes.

Cependant, nous croyons plutôt à un effet antagoniste pour la raison que parfois on peut arriver à introduire, au moyen du mélange, des doses d'un seul sel, supérieures à la dose qui tue quand ce sel est essayé isolément. C'est le cas dans l'expérience XLVIII où notre lapin a pu recevoir 88 milligrammes d'*apomorphine cristallisée*, mélangée à 88 milligrammes d'apomorphe, tandis qu'il eût été tué par 65 milligrammes seulement du sel cristallisé, injecté pur.

EXPÉRIENCE XLIX (28 mai 1897).

Chien mouton, pesant 12 kilogrammes, en excellent état. Injection veineuse lente, d'un mélange à parties égales de deux solutions, à 2 pour 100, d'apomorphine cristallisée et d'apomorphine amorphe.

Dès l'introduction des premiers centimètres cubes, le chien commence à s'agiter. Il n'a pas de vomissements. L'agitation est presque continuelle, mais sans violence. Progressivement le sujet devient hyperexcitable et d'autant plus que la dose est plus élevée.

Au trente-cinquième centimètre cube, il prend une violente crise convulsive, tétaniforme, qui disparaît et est suivie de deux ou trois autres ; à partir de 40 centimètres cubes, notre sujet semble plus calme, mais il respire difficilement ; son pouls est devenu faible et la mort survient sans autre accès après le 52^e centimètre cube ; ce qui représente 1 gr. 04 du mélange, soit 80 milligrammes par kilogramme.

EXPÉRIENCE L (31 mai 1897).

Chien, race commune, 9 kilogrammes. Injection veineuse, lente, d'un mélange à parties égales de deux solutions à 2 pour 100 des sels d'apomorphine.

Les premiers centimètres cubes provoquent des mouvements de défense et de l'agitation comme dans l'expérience précédente. Tout d'ailleurs se déroule de la même façon et l'animal meurt à 38 centimètres cubes ; soit 76 centigrammes du mélange des deux sels, et 84 milligrammes par kilogramme.

Nous constatons, non sans surprise, que la dose totale du mélange est presque égale à la dose toxique du chlorhydrate d'apomorphine amorphe, injecté seul ;

dans tous les cas, chez le chien, l'antagonisme *toxique* des deux apomorphines est beaucoup moins évident que chez le lapin ; nous pouvons même dire qu'il ne l'est pas du tout, mais cela n'implique rien relativement à l'antagonisme physiologique que nous avons décrit et prouvé plus haut.

Quand nous comparerons la morphine aux apomorphines, nous reviendrons sur ces équivalents toxiques et trouverons l'occasion de faire des parallèles intéressants entre les doses mortelles, les coefficients expérimentaux et les coefficients vrais.

CHAPITRE V

INFLUENCE QUI PEUVENT MODIFIER LES EFFETS DES SELS D'APOMORPHINE CHEZ LE CHIEN

Dans l'étude de ces influences modificatrices des actions des sels d'apomorphine, nous nous occuperons des effets précédents, des effets que nous avons décrits plus haut et que nous avons obtenus en nous servant surtout de produits, autant que possible, de même provenance et d'origine bien connue.

Avec ces produits, *injectés dans la veine* du chien, nous avons déterminé des modifications fonctionnelles à peu près constantes, dont nous avons donné la description, aussi fidèle que possible, afin qu'elle puisse nous servir de terme de comparaison pour tout ce qui nous reste à faire connaître.

En effet, si, d'une façon générale, les manifestations des différents sels d'apomorphine ont des liens de parenté qui permettent toujours de les reconnaître, nous avons déjà signalé, entre les sels cristallisés et les sels amorphes, une différence capitale, que nous avons mise au premier plan et sur laquelle nous nous sommes assez longuement expliqué.

Mais ce n'est pas tout, car, jusqu'à présent, nous n'avons parlé que d'*injections veineuses*, laissant inten-

tionnellement de côté toutes les expériences que nous avons faites avec introduction du médicament par une autre voie. Il y a là cependant, on va le voir, une cause considérable de variabilité que nous aurons à étudier. Nous y joindrons aussi les autres influences qui nous ont paru devoir aboutir au même résultat, de telle sorte que, dans ce chapitre, se trouveront des faits nombreux que nous envisagerons toujours et exclusivement en faisant abstraction des propriétés vomitives de l'apomorphine.

Les modifications fonctionnelles que nous avons produites avec les sels d'apomorphine cristallisés et les sels amorphes : la variabilité de ces modifications suivant des causes et des circonstances aussi nombreuses que différentes, pourraient servir d'exemple à un chapitre entier de thérapeutique générale. Nous ne pouvons nous dispenser d'en faire la remarque, pour justifier les développements théoriques dans lesquels nous allons être entraînés, par les résultats expérimentaux que nous avons amassés.

Nous allons voir successivement une série d'influences qui font varier ou sont capables de faire varier notablement les effets du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et du chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Ces influences, nous les trouverons :

- 1° Dans la qualité des produits ;
- 2° Dans la voie d'introduction, le mode d'administration et les doses administrées ;
- 3° Du côté de l'animal médicamenté ;
- 4° Dans certaines conditions ou influences extérieures, pouvant modifier la réceptivité des sujets.

Nous répétons que, dans tout ce qui va suivre, il ne s'agit encore que des animaux de l'espèce canine.

I. INFLUENCE DE LA QUALITÉ DU SEL D'APOMORPHINE

Dans l'action d'un médicament quel qu'il soit, il y a lieu de tenir grand compte de la qualité du produit, qui, on le conçoit aisément, joue un rôle énorme.

On ne doit jamais espérer obtenir des effets identiques avec des agents qui ne le sont pas et nombreux sont les exemples qui prouvent que, suivant l'origine, la provenance, le mode de préparation, le degré de purification, etc., on voit un médicament, vendu sous la même étiquette, manifester des électivités un peu différentes et provoquer des effets secondaires qui entravent ou compliquent les effets principaux ; effets secondaires en toutes circonstances désagréables, quand ils ne vont pas jusqu'à être nuisibles.

Parmi les médicaments qu'il nous a été donné de soumettre à l'expérimentation, nous en avons rarement rencontré qui, comme qualité, soient plus sujets à varier que les apomorphines ; nous en avons rarement vu qui, dans leurs principaux effets, soient aussi incertains et aussi peu constants. D'ailleurs, des sels cristallisés et des sels amorphes, ce sont encore ces derniers qui, à ce point de vue-là, l'emportent sur les autres et de beaucoup.

Il y a d'abord à cela une raison excellente, c'est que les sels amorphes sont très rarement purs et renferment

toujours des traces du sel cristallisé, dont on n'a pas encore pu les débarrasser complètement. Ces traces sont elles-mêmes sujettes à varier beaucoup ; elles peuvent devenir des quantités appréciables, de telle sorte que, suivant la préparation et son degré de purification, un produit présenté comme chlorhydrate d'apomorphine amorphe peut contenir des proportions assez grandes d'apomorphine cristallisée et constituer *un mélange indéterminé* des deux sels.

D'après ce que nous savons, il y a naturellement dans ce fait une cause de variabilité importante, dont nous possédons d'ailleurs de nombreux exemples ; mais ce n'est pas tout. En dehors de cette cause de variation explicable, il en est certainement d'autres sur la nature desquelles nous sommes beaucoup moins fixés, mais que nous avons vues se manifester de différentes façons.

Nous avons dit, plus haut, que le type d'apomorphine cristallisée, qui nous a paru le plus constant et le plus fixe dans ses caractères et ses propriétés, est le sel blanc, en belles petites aiguilles biréfringentes.

Or, parmi les échantillons que nous avons reçus et qui paraissaient tous aussi beaux et aussi purs, nous avons noté quelquefois, nous ne dirons pas des différences, mais des nuances différentielles qui se sont manifestées dans les réactions physico-chimiques et physiologiques de ces sels.

Ces nuances différentielles, nous nous empressons de le dire, sont très légères, mais elles existent certainement.

Avec d'autres alcaloïdes, aussi bien définis que

devrait l'être le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, on ne les constate pas, voilà pourquoi nous en parlons. Malgré cela, nous persistons à croire que le sel bien cristallisé et bien blanc de Merck est le plus constant et le plus fixe à tous égards.

En dehors de ce chlorhydrate cristallisé blanc, nous en avons vu et essayé d'autres, présentés sous le couvert du même nom chimique, mais qui avaient des réactions et un degré de toxicité fort variables.

Quant aux sels amorphes, quelle que soit leur provenance, nous n'en avons pas encore rencontré que nous puissions présenter comme le type du genre ; ils ont tous été plus ou moins variables dans certains de leurs effets, bien que se rapprochant toujours de la description que nous avons donnée plus haut.

Il suffit, pour en avoir la preuve, de consulter les coefficients de toxicité que nous avons obtenus, chez le chien et chez le lapin ; on peut voir que, dans les différents essais, les résultats les plus constants et les plus comparables sont ceux que nous ont donnés les sels cristallisés, tandis que les sels amorphes ont présenté les écarts les plus importants.

Ces constatations, que nous avons eu l'occasion de faire maintes fois, en des circonstances diverses, ont une importance réelle dans l'interprétation de certains résultats expérimentaux ou thérapeutiques.

II. INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT DES SOLUTIONS D'APOMORPHINE SUR LEURS PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

A côté de ce que nous venons de dire de la qualité des sels d'apomorphine, dépendant de leur préparation et de leur purification, nous devons parler de l'influence de la conservation et du vieillissement des solutions sur leurs effets généraux.

Nous répétons encore que tout ce qui se rapporte au vomissement sera présenté à part.

L'attention doit être tout spécialement attirée sur l'influence du vieillissement des solutions, parce que c'est une question qui a été nombre de fois soulevée; sur laquelle les auteurs ne sont ou ne paraissent pas d'accord, surtout en ce qui concerne l'influence que peut avoir ce vieillissement sur les effets et la toxicité du médicament.

Plus que pour tout autre alcaloïde probablement, on a été engagé à étudier l'influence de la conservation prolongée des préparations apomorphiniques, parce que cette conservation s'accompagne très apparemment d'un changement d'aspect physique, qui frappe beaucoup, qui est très caractéristique et que nous avons, après d'autres, décrit complètement dans les premières pages de ce travail.

La coloration foncée, que prennent les solutions d'apomorphine, que l'on attribue à leur oxydation progressive, a beaucoup préoccupé les premiers observateurs et plusieurs parmi eux y ont vu l'indice d'une

altération assez profonde pour que le médicament, passé au vert et au brun, ait, d'après eux, perdu une bonne partie de son action.

Ainsi, pour Mosler, la solution d'apomorphine qui daterait de cinq à six jours serait toxique.

Bourgeois prétend que l'apomorphine passée à la couleur émeraude doit être rejetée.

Dabadie est non moins affirmatif pour maintenir l'opinion contraire et déclarer que la facile altération de l'apomorphine « n'a pas d'importance ».

Dans le même ordre d'idées, Kohler¹, se servant d'une solution faite depuis plusieurs semaines, a constaté que, malgré une altération évidente, elle n'avait pas ou très peu perdu de son activité.

Riegel² va même plus loin et soutient que la préparation n'est pas facilement décomposable.

En fait, la plupart des expérimentateurs sont de l'avis de Dabadie et pensent que, dans la modification produite par le vieillissement des solutions apomorphiniques, il y a simplement un changement de couleur, qui n'altère en rien les propriétés fondamentales du médicament.

Ce point de détail a fait l'objet de quelques-uns de nos essais, et voici, quant aux propriétés pharmacodynamiques, les résultats que nous avons obtenus :

¹ Kohler, *Deutsche Klinik*, 1873.

² Riegel, *Arch. für klinische Medic.*, t. IX.

EXPÉRIENCE LI (24 février 1897).

Dans un flacon bien clos et bien bouché, j'ai conservé environ 80 centimètres cubes de la solution à 2 pour 100 de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé qui m'a servi à l'expérience inscrite à la date du 5 août 1892 (v. page 92).

Cette solution est donc préparée depuis *quatre ans et demi* ; elle est d'un noir d'encre, très foncée en couleur et possède, au maximum, tous les caractères physiques des solutions anciennes. La lecture de l'observation démontre que, quand elle était fraîche, elle était manifestement excitante.

Le 24 février 1897, nous en injectons 9 centimètres cubes dans la jugulaire d'un chien de 12 kilogrammes.

Les effets excitants habituels sont très nets et très apparents ; l'animal est affolé, agité, hyperexcitable, et se met à se débattre avec une grande vigueur.

Dix minutes environ après l'injection, il a deux efforts de vomissements assez pénibles, mais rien de plus. Nous notons qu'il est exceptionnel de voir l'apomorphine cristallisée, à la dose de 18 centigrammes dans la veine, produire si vite le vomissement, ce qui est une indication d'une perte d'activité. Mais, à part ce détail, il est évident que le vieillissement n'a pas changé les caractères essentiels de cette apomorphine cristallisée.

On verra plus loin que son pouvoir vomitif était aussi fort peu atteint.

Dans les mêmes conditions et à la même date (5 août 1892), je préparais, essayais (voir expérience XVIII), et conservais une solution de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Actuellement, cette solution, âgée elle aussi de quatre ans et demi, est très foncée et ne se distingue en rien de la solution du sel cristallisé. Leur coloration s'oppose à la recherche de leurs réactions chimiques mais elles ont absolument mêmes caractères physiques.

De cette solution vieille d'apomorphine amorphe, j'injecte 9 centimètres cubes dans la veine d'un chien pesant 14 kilogrammes.

Dès le début, l'animal présente un peu d'accélération respiratoire; il s'agite assez violemment, mais en quelques instants il perd ses forces, se laisse aller et tombe sur le flanc sans mouvement, plongé dans la lourde narcose que nous avons déjà décrite si souvent et qui est le propre des sels amorphes.

Tout se passe absolument comme quand le produit était frais; pas de suites fâcheuses, pas de vomissements de retour; le médicament a conservé ses caractères primitifs essentiels.

Nous avons cherché à mieux vérifier ces résultats de pure observation, par l'emploi de la méthode graphique, qui les a confirmés.

EXPÉRIENCE LII (12 avril 1897).

Essai d'une solution de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, conservée depuis le 5 août 1892.

Petit chien, pesant 11 kilogrammes, dont on inscrit la respiration, la pression carotidienne et le tracé sphymographique. A l'étal normal on note :

140 millimètres de pression;
108 pulsations;
18 mouvements respiratoires.

On injecte dans la jugulaire 7 centimètres cubes de notre solution ancienne cristallisée. Au bout de sept secondes, la respiration s'accélère et prend plus d'amplitude, mais les six mouvements qui se succèdent perdent progressivement leur force et brusquement la respiration s'arrête.

Pendant ce temps, après une chute rapide, la courbe manométrique s'élève jusqu'à 204 millimètres et retombe au niveau

moyen de 159 millimètres ; le cœur s'accélère beaucoup au début, mais seulement pendant la brusque élévation de la pression ; après il se ralentit (84 pulsations) et prend le rythme couplé.

L'arrêt de la respiration a duré exactement cinquante-huit secondes, après quoi, les mouvements ont reparu, d'abord superficiels, puis assez irréguliers, car l'animal très hyperexcitable s'agite et se secoue constamment, cherchant à se dégager avec toute la vigueur qu'il peut dépenser.

Cinq minutes après cette première injection, on relève les modifications suivantes :

160 millimètres de pression ;
216 pulsations ;
Respiration illisible.

On laisse encore cinq minutes s'écouler ; l'animal s'est toujours agité et on relève les résultats suivants :

148 millimètres de pression ;
228 pulsations ;
Respiration illisible.

En somme, notre chlorhydrate d'apomorphine cristallisé a conservé ses propriétés, et, s'il n'a pas élevé beaucoup la pression, il ne lui a jamais imprimé aucune tendance à la chute.

Nous nous en sommes néanmoins assuré encore, dans cette expérience, en faisant une deuxième et dernière injection de 6 centimètres cubes de la même solution.

Cette nouvelle dose ne modifie pas l'état du cœur, qui reste aussi rapide ; les pulsations sphymographiques ne prennent pas ou peu d'énergie, mais la courbe manométrique remonte à 159 millimètres.

On poursuit l'expérience pendant une dizaine de minutes encore et, pour terminer, on relève les dernières observations suivantes :

157 millimètres de pression ;

212 pulsations ;

Respiration illisible.

Ajoutons que pendant toute la durée de l'essai, l'animal a salivé un peu.

Débarrassé des appareils et mis à terre, notre chien, qui sur la table se débattait avec une vigueur peu ordinaire, paraît beaucoup plus calme ; bien que légèrement excitable, il ne manifeste pas la stimulation motrice que nous pouvions attendre ; il se promène et se déplace constamment, mais a conservé son facies normal ; il lèche sa plaie, s'inquiète de ce qui se passe autour de lui et ne cherche pas à fuir quand on l'approche. Aucune modification de la sensibilité et pas de parésie du train postérieur. Cet animal s'est parfaitement rétabli.

EXPÉRIENCE LIII (3 mars 1897).

Essai d'une solution de chlorhydrate d'apomorphine amorphe conservée depuis le 5 août 1892.

Chien de chasse, vigoureux, pesant 16 kilogrammes, est fixé sur la table pour inscrire : respiration, pression carotidienne et tracé sphygmographique.

A l'état normal on note :

152 millimètres de pression ;

78 pulsations ;

18 mouvements respiratoires ;

} par minute.

On fait, dans la jugulaire, une première injection de 10 centimètres cubes de notre solution ancienne d'apomorphine amorphe.

Immédiatement elle trouble la respiration passagèrement, produit une hypertension brusque qui, après une légère oscilla-

tion de la courbe manométrique, maintient celle-ci pendant une bonne minute et demie à 188 millimètres ; pendant ce temps, les pulsations cardiaques sont renforcées et la respiration ralentie, sans aucune tendance à la syncope.

Cependant après une minute et demie, la pression se met à baisser et atteint 74 millimètres, sans aucune modification immédiate dans le rythme des pulsations. Ce n'est que peu à peu que le tracé sphymographique se modifie et traduit l'accélération avec affaiblissement des impulsions du cœur.

Après une série d'oscillations, la courbe manométrique prend un niveau moyen qu'elle conserve définitivement, de telle sorte que, 15 minutes après la première injection, nous inscrivons :

104 millimètres de pression ;
144 pulsations faibles ;
15 mouvements respiratoires.

On injecte dans la veine, une nouvelle dose de 10 centimètres cubes de la solution ; celle-ci produit de grandes oscillations de la courbe manométrique qui passe très graduellement de 80 à 96, de 96 à 52, de 52 à 102 millimètres sans prendre carrément et définitivement une direction vers l'hypotension.

Ce que voyant, on injecte une troisième et dernière dose de 10 centimètres cubes.

Les effets de celle-ci ne se sont pas fait attendre ; la respiration s'est arrêtée brusquement pendant une demi-minute, pour reprendre ensuite avec accélération ; les pulsations sphymographiques ont pris plus de force et la courbe de pression est définitivement tombée à un niveau inférieur qu'elle a conservé jusqu'à la fin de l'expérience, que nous avons poursuivie encore pendant vingt minutes.

L'état des fonctions inscrites était alors :

56 millimètres pour la pression ;
167 pulsations faibles ;
69 mouvements respiratoires très superficiels.

Pendant toute la durée de l'expérience, l'animal, qui s'agitait

beaucoup au début, a été très calme ; il ne se défendait plus et paraissait narcotisé.

Libéré des appareils et mis à terre, on constate qu'il est incapable de se tenir debout ; il est en résolution musculaire absolue et sa sensibilité est complètement émoussée, au point qu'on peut le piquer, le pincer, simuler même une opération douloureuse, sans provoquer la moindre manifestation.

Cependant la cornée est sensible et le réflexe conjonctival persiste. Pas de *vomissements primitifs* ni lointains.

En résumé, cette expérience, faite avec une solution âgée de plus de quatre ans et demi, nous prouve que l'apomorphine amorphe a conservé tous ses caractères essentiels ; elle s'est simplement atténuée dans son activité, ce qui s'est traduit par la plus grande lenteur avec laquelle la chute de pression s'est établie, et la dose plus forte qu'il a fallu injecter pour arriver à la maintenir définitivement à un niveau inférieur.

Les suites de cette introduction de 60 centigrammes de poison, dans la veine, ont été très simples, l'animal s'est parfaitement rétabli et le lendemain ne manifestait aucun trouble, aucun malaise.

III. ÉQUIVALENT TOXIQUE DES SOLUTIONS ANCIENNES D'APOMORPHINE CHEZ LE LAPIN

Ayant des termes fixes de comparaison, dans les expériences précédentes, nous avons cherché un complément de renseignements, sur les modifications possibles de nos solutions anciennes, en déterminant, chez le lapin, leur degré exact de toxicité. Voici les résultats que nous avons obtenus.

EXPÉRIENCE LIV (5 mars 1897).

A. *Solution de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, datant du 5 août 1892.* — Injection lente, dans la veine d'un lapin pesant 1 kg. 970.

Dès l'arrivée des premiers centimètres cubes, on voit apparaître une agitation modérée, qui s'est prolongée en s'aggravant pendant toute la durée de l'expérience.

L'animal mâchonne, salive abondamment, et ne cesse de bouger; il est d'ailleurs très hyperexcitable et sursaute au moindre bruit.

Il meurt assez brusquement, par arrêt de la respiration, après l'introduction de 10 centimètres cubes de la solution, représentant 20 centigrammes de sel.

D'après le poids du lapin on arrive au coefficient toxique de 101 milligrammes par kilogramme.

B. *Solution de chlorhydrate d'apomorphine amorphe, datant du 5 août 1892.* — Injection lente dans la veine d'un lapin pesant 1 kg. 800.

Dès l'introduction des premiers centimètres cubes, l'animal a de petites secousses brusques, qui se montrent périodiquement mais sans trop de violence; il reste généralement calme, avec une respiration un peu accélérée, mais c'est tout.

Le renforcement des doses qui se surajoutent peu à peu exagère la fréquence et la violence des mouvements de défense, et l'animal paraît manifestement hyperexcitable. Au moindre bruit il sursaute.

Enfin vers le dix-huitième centimètre cube, apparaissent des crises tétaniformes plus soutenues que les précédentes, la respiration devient plus superficielle et après une deuxième convulsion elle s'arrête définitivement et avant le cœur, comme toujours.

La quantité injectée est de 19 centimètres cubes, soit 38 centi-

grammes de sel, représentant 211 milligrammes par kilogramme d'animal.

On se souvient qu'avec les solutions fraîches on arrive aux chiffres de 66 milligrammes pour l'apomorphine cristallisée, de 110 milligrammes pour l'apomorphine amorphe, ces chiffres représentant le coefficient moyen de toxicité de ces sels chez le lapin.

Le vieillissement a donc eu pour résultat d'atténuer l'activité toxique de nos solutions et non de les rendre plus dangereuses comme certains l'ont prétendu.

Comment et dans quelle mesure, par rapport au temps, se produit cette atténuation; c'est ce qu'il est très difficile de dire, car une suite de renseignements échelonnés est assez compliquée à obtenir d'une manière bien précise. Cependant nous avons essayé d'y arriver, et, sans entrer dans tous les détails de nos essais, nous pouvons simplement indiquer ce qu'ils nous ont appris.

Certains éléments du sel d'apomorphine que l'on conserve en dissolution subissent une oxydation qui est très certainement la cause de la modification de couleur que l'on constate et qui, d'ailleurs, est plus ou moins rapide suivant les préparations.

Ce changement de couleur peut, dans une certaine limite, donner la mesure de l'altération parallèle que doit subir le médicament dans son activité; mais il n'y a certainement pas proportionnalité entre la rapidité, l'intensité de la coloration et la modification pharmacodynamique du sel.

En règle très générale (sauf variations toujours possibles) bien qu'ayant très notablement changé de couleur, une solution d'apomorphine datant de trois à cinq mois peut avoir conservé encore son activité primitive; elle est du moins fort peu atténuée.

Mais après, au fur et à mesure que la couleur se modifie pour passer du vert foncé au vert jaune, du vert jaune au jaune brun et au noir, l'activité du médicament s'atténue; elle ne se modifie pas dans ses caractères, mais s'atténue simplement et dans des limites très modérées, car, bien souvent, quand on ne porte son attention que sur un seul symptôme, le vomissement par exemple, cette atténuation peut passer inaperçue.

Dans tous les cas, les modifications de couleur et d'activité ne sont pas indéfinies, elles doivent atteindre un maximum après lequel elles changent fort peu et restent assez fixes.

Quand une solution est arrivée à être complètement d'un noir d'encre, quand, à ce degré-là, il est devenu physiquement et même chimiquement impossible de distinguer les solutions de sels cristallisés des solutions de sels amorphes, on est arrivé au maximum d'altération de couleur et peut-être d'atténuation. A partir de ce moment ces modifications pourront se continuer, surtout celles qui portent sur l'activité, mais avec une très grande lenteur et d'une façon sensiblement progressive.

Telles sont les observations que nous avons pu faire sur la conservation d'un certain nombre d'échantillons de sels d'apomorphine, que nous avons laissés vieillir

au laboratoire, pour les examiner et les essayer à des époques diverses.

L'intérêt de ces faits est peut-être secondaire, mais, en somme, un résultat est pour nous bien acquis, c'est l'innocuité absolue des solutions anciennes aussi bien d'apomorphine cristallisée, que d'apomorphine amorphe.

IV. INFLUENCE DE LA VOIE D'INTRODUCTION SUR LES EFFETS PRODUITS PAR LES SELS D'APOMORPHINE

Lorsque, en thérapeutique générale, on s'occupe de l'administration des médicaments dans les veines, et lorsqu'on se livre à l'interprétation des actions pharmacodynamiques qu'on obtient par cette voie, il faut être bien convaincu que, si l'injection d'une substance active dans un vaisseau procure des effets rapides, avec des doses faibles et rigoureusement exactes, que, si ces effets sont exempts de toute complication d'origine locale et des aléas inhérents à l'absorption, on ne peut, avec ce mode d'administration, prétendre développer toujours les effets purs des médicaments ou du moins *les effets qu'ils produiraient s'ils étaient administrés par une autre voie.*

Des expériences nombreuses apprennent, par exemple, que, dans les injections sous-cutanées, la lenteur relative de l'absorption peut permettre la destruction d'une substance qui, introduite directement dans le sang, fait apparaître des troubles physiologiques qui

ne s'observent pas quand l'introduction est faite sous la peau. D'autre part, cette lenteur relative de l'absorption a aussi pour conséquence une pénétration progressive et graduelle des molécules médicamenteuses, dont le contact avec les éléments réactionnels se fait ainsi moins brusquement et plus graduellement. On n'a pas cette imprégnation rapide et soudaine que l'on peut réaliser en poussant directement le médicament dans le torrent circulatoire ; qui surprend les éléments cellulaires et modifie ou peut modifier leur façon de réagir au contact étranger qu'ils éprouvent.

Nous en avons déjà donné un bon exemple, lorsque nous nous sommes occupé des propriétés pharmacodynamiques du *chlorhydrate d'apocodéine*, que personne avant nous n'avait étudié complètement et auquel on attribuait précisément un effet qu'il n'a pas : c'est-à-dire le vomissement.

Tant que nous avons injecté l'apocodéine dans les veines, elle s'est présentée à nous sous un jour spécial : elle a manifesté immédiatement et toujours des propriétés convulsivantes qui lui appartiennent fort bien, mais qui seules dominaient dans les modifications organiques que nous produisions dans ces conditions. C'est seulement lorsque nous avons administré ce médicament par une autre voie, que nous avons vu dominer au contraire des effets sédatifs et somnifères absolument caractéristiques.

Il importe donc, pour que l'action calmante de l'apocodéine puisse se développer, que ce médicament passe à l'absorption lentement et progressivement et n'arrive pas en masse au contact des éléments nerveux qu'il

doit impressionner. La voie veineuse ne convient pas pour cela ; mais, par contre, on réussit admirablement par la voie hypodermique, très bien aussi par la voie digestive en augmentant un peu les doses.

D'ailleurs, comme l'expérience nous l'a appris, on peut obtenir également des effets sédatifs, en injectant le médicament dans la veine, mais à la condition toutefois d'employer des solutions diluées à 1 pour 200 par exemple, et de pousser l'injection avec une grande lenteur.

Le chlorhydrate d'apocodéine fournissait donc une démonstration frappante des différences qui, dans les modifications fonctionnelles médicamenteuses, sont liées à la voie et à la méthode d'introduction.

Nous en avons autant à dire à propos du chlorhydrate d'apomorphine, particulièrement du *chlorhydrate d'apomorphine amorphe*.

L'influence de la voie d'introduction sur les effets de ce dernier est considérable, peut-être même dominante, à telles enseignes que les différences très importantes que nous avons signalées, entre lui et son « frère » cristallisé, ne ressortent vraiment bien que dans les cas où on l'introduit dans une veine.

Nous pouvons même ajouter que, si nous n'avions toujours administré les différents sels d'apomorphine que par le tissu conjonctif sous-cutané, nous aurions couru la chance d'arriver à les considérer simplement comme des excitants et des convulsivants, à action dépressive et parésiante sur les parties postérieures de la moelle. Ils se seraient peut-être distingués cependant par ce fait que les sels amorphes

sont, même par cette voie, plus parésiants et en général plus fréquemment déprimants nervins que les sels cristallisés. Mais c'est tout.

Pour bien voir les effets narcotiques et sédatifs primitifs du chlorhydrate d'apomorphine amorphe, il faut donc l'injecter dans une veine : contrairement à l'apocodéine, il importe, pour que l'action dépressive de l'apomorphine amorphe puisse se développer, que ce médicament pénètre dans l'organisme rapidement, brusquement et arrive en masse au contact des éléments nerveux qu'il doit impressionner.

Voilà pourquoi jusqu'ici nous n'avons toujours parlé que des résultats que nous avons obtenus à la suite des injections veineuses ; si nous nous étions intéressés en même temps à ceux que fournissent les injections hypodermiques, nous aurions singulièrement compliqué les choses et rendu impossibles les comparaisons et les différences que nous tenions à bien faire ressortir entre les effets généraux du chlorhydrate d'apomorphine cristallisée et ceux du chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Ces différences connues, nous devons parler des effets des injections hypodermiques de ces sels, pour l'intérêt pratique qu'ils peuvent avoir et en vue d'apporter une nouvelle preuve au principe de thérapeutique générale que nous rappelions plus haut.

Et d'abord, il est un fait qui doit être souligné, c'est que la voie et le mode d'introduction du chlorhydrate cristallisé n'ont aucune influence sur ses effets ; ceux que l'on obtient à la suite de l'injection hypodermique sont absolument ceux que déterminent les

injections veineuses. Les doses seules peuvent les faire varier en intensité, mais ne modifient pas leurs caractères essentiels.

EXPÉRIENCE LV (28 juin 1890).

A. Chienne de 16 kilogrammes, reçoit, dans le tissu conjonctif sous-cutané, 15 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Dix minutes après, les nausées et les vomissements apparaissent et durent vingt-cinq minutes environ, se produisant par série à des intervalles irrégulièrement espacés.

Après ces effets qui disparaissent au bout d'une demi-heure environ, l'animal paraît légèrement excité ; il cherche à se déplacer constamment, un peu plus excitable qu'à l'état normal, mais tout s'en tient là.

B. Jeune chien, d'assez forte taille, pesant 18 kilogrammes, reçoit, par la voie hypodermique, 8 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Six minutes après, surviennent des vomissements abondants qui se répètent quatre à cinq fois, mais, en moins de douze minutes, on n'en voit plus.

En revanche, le sujet est très agité ; maintenu à l'attache, il se débat et tire sur sa chaîne avec vigueur. Il salive abondamment ; la peau est chaude ; l'hyperexcitabilité extrême. On ne peut pas faire le moindre bruit autour de ce chien ou s'approcher de lui sans que, craintif et effaré, il cherche à fuir et se lance à bout de lien comme un fou.

Il se secoue fréquemment comme un animal qui sort de l'eau, ce qui peut être le résultat d'excitations périphériques par variations dans la vascularisation cutanée.

L'agitation et les mouvements désordonnés se continuent pendant près de deux heures ; mais l'animal étant reconduit dans sa loge, hors de toute excitation, il paraît se calmer, et le lendemain il est dans son état normal.

EXPÉRIENCE LVI (4 juillet 1890).

Gros chien, pesant 19 kilogrammes, reçoit dans le tissu conjonctif sous-cutané, 32 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Afin de l'observer plus attentivement, on l'abandonne à lui-même dans une petite cour fermée.

Il commence par se blottir dans un coin et n'en bouge pas pendant les trois premières minutes qui suivent l'injection. Mais ce temps écoulé, il se redresse, présente quelques nausées et vomit deux fois seulement.

Cinq nouvelles minutes se passent encore, le sujet est inquiet, il commence à se promener anxieusement dans la petite cour et s'effraie du moindre bruit fait autour de lui, ce qui le pousse à accélérer son allure. Progressivement d'ailleurs, l'animal, de plus en plus agité et excitable, accélère son mouvement et se met à courir bientôt à une allure aussi vive qu'il le peut.

Il est effrayé, très excitable, craintif, alors que dans son état normal il était d'une méchanceté telle, qu'on avait dû le prendre et le maintenir avec les grandes pinces de contention.

Il reste dans cet état et court pendant dix-sept bonnes minutes, après quoi, fatigué, épuisé, tirant démesurément la langue, très essoufflé et la respiration haletante, il s'arrête et tombe lourdement sur le flanc, devenu incapable de se relever et de se tenir debout. Il a salivé abondamment et courut avec une telle ardeur qu'il s'est arraché les ongles et usé jusqu'au sang les coussinets plantaires.

On le fait porter au laboratoire où il reste étendu, inerte, sans défense ; la bouche sèche, largement ouverte ; la langue pendante, violacée.

Il n'est cependant pas insensible et réagit fort bien au pincement et à la piqûre. Les yeux sont fermés, la troisième paupière saillante, la pupille très rétrécie.

Pouls 184, irrégulier ; respiration 76.

La température de cet animal est extraordinairement élevée ; sur la peau, au niveau du pli du coude, elle atteint 43°8, et dans le rectum 44°6.

Certainement, il faut attribuer ces troubles graves à l'action secondaire de l'agitation et de la course effrénée qu'a provoquée l'apomorphine, plutôt qu'à l'apomorphine elle-même.

Environ une heure et demie après le début de l'expérience, la respiration devient très irrégulière ; entre deux respirations diaphragmatiques peu profondes, se place un mouvement respiratoire thoracique complet profond et brusque, paraissant s'exécuter avec effort.

Tout à coup un dernier spasme apparaît ; les membres se rassemblent brusquement sous le tronc, le dos se vousse et la respiration s'arrête brusquement au milieu d'une extension brusque de tous les muscles des membres, du dos et de la tête, qui conservent cette position dernière et entrent immédiatement en rigidité cadavérique.

Autopsie. — A l'ouverture du cadavre, les vaisseaux sont gorgés d'un sang noir ; tous les organes internes sont congestionnés à l'excès ; les poumons, le foie, la rate, la muqueuse intestinale sont hyperémiés et gorgés de sang ; cette dernière présente un piqueté hémorragique intense d'un rouge vif. Le duodénum ainsi que la vésicule biliaire sont distendus par la bile. L'estomac est plein d'un mucus spumeux ; sa muqueuse est également très congestionnée.

En somme, nous trouvons là des lésions de congestion qui en grande partie, peuvent être attribuées aux dernières manifestations de vive excitation provoquées par l'apomorphine.

Cette expérience ne doit pas nous laisser supposer que l'animal a été tué par les seuls 32 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine qu'il a reçus ; nous en verrons d'autres qui en ont supporté davantage et nous en avons vu d'autres aussi qui avaient toléré des quantités plus élevées, même dans la veine. Certaine-

ment les choses ont été aggravées et compliquées par la vive surexcitation et les conséquences qu'elle a eues sur les grandes fonctions.

EXPÉRIENCE LVII (9 juillet 1890).

Chienne, pesant 16 kilogrammes. Injections hypodermiques de 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Vomissements six minutes après ; vomissements abondants et fréquemment répétés pendant près de quarante-cinq minutes.

Une période d'agitation très légère a succédé à ces premières manifestations, mais elle n'a pas duré longtemps.

EXPÉRIENCE LVIII (29 mars 1897).

Chien mouton de 13 kilogrammes, d'un naturel triste et peu expansif.

Injection hypodermique de 5 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée.

Au bout de cinq minutes surviennent des vomissements répétés, nombreux, qui se prolongent pendant plus de quarante-cinq minutes.

Une heure après cette première injection, qui n'a pas déterminé la moindre modification générale apparente, le chien paraît plus triste encore qu'il l'était à l'état normal. On lui injecte, encore sous la peau, 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Quelques vomissements au bout de deux minutes, mais, chose assez particulière, malgré la dose forte qu'il vient de recevoir, ce chien n'est pas excitable comme la généralité de ceux qui sont soumis à l'influence du sel cristallisé.

Il n'a pas d'hyperexcitabilité, pas d'agitation, pas de stimula-

tion motrice ; il reste couché en décubitus sternal, le bout du nez dans l'angle d'un mur, les membres seulement animés de mouvements continuels.

Quand on l'excite il ne cherche pas à fuir avec affolement, et se distingue ainsi de la plupart des animaux dont nous avons parlé jusqu'ici.

Il était dans cette situation, lorsque je lui ai fait subir, sous anesthésie, une opération assez douloureuse, pendant laquelle il n'a pas poussé un cri et ne s'est pas défendu. Sa sensibilité était donc en grande partie émoussée et c'est un point sur lequel nous aurons à revenir plus tard.

EXPÉRIENCE LIX (21 juillet 1890).

Dans cette expérience nous avons employé un chlorhydrate d'apomorphine dont la provenance nous est inconnue, car nous l'avons trouvé dans les collections du laboratoire. L'étiquette du flacon ne porte aucune indication spéciale, mais nous constatons que le médicament se présente sous la forme d'une poudre brune, rappelant un peu, comme couleur, le kermès ; elle n'a pas d'apparence cristalline et donne avec l'eau une solution d'un jaune sale tirant sur le brun, immédiatement très foncée.

Il s'agit certainement, d'un chlorhydrate d'*apomorphine amorphe* peut-être un peu modifié par le temps ; nous ignorons depuis quelle époque il est au laboratoire.

Avec une solution à 2 pour 100, nous faisons la série d'essais que voici :

A. Chien, pesant 12 kilogrammes. Injection hypodermique de 2 centigrammes d'apomorphine. Au bout de quatre minutes les vomissements se sont montrés et se sont prolongés longtemps ; le dernier effort noté se produisait trente-quatre minutes après l'injection ; les matières rejetées à ce moment-là étaient fortement chargées de bile.

Après avoir ainsi vomi, l'animal est resté assez calme ; il paraissait un peu inquiet, mais n'avait pas l'effarement et le besoin de fuir des animaux qui ont reçu des doses fortes.

B. Jeune chien de 14 kg. 500. Injection hypodermique de 9 centigrammes d'apomorphine.

L'animal a vomi après deux minutes, en plusieurs fois et à différents intervalles, mais, après dix minutes environ, ces vomissements avaient cessé.

Par contre, notre sujet est manifestement excité ; il se met à courir en manège à droite, sur un cercle assez grand d'abord mais qu'il restreint de plus en plus, de telle sorte que quinze à vingt minutes après il tourne sur place autour de son train postérieur, qui paraît notablement affaibli et a certainement un commencement de parésie. Chose intéressante à noter, l'animal n'était pas très excitable.

Lorsque notre chien a cessé de tourner, il est resté incurvé en demi-cercle très fortement, mais tout s'est terminé très simplement.

C. Chien, pesant 14 kilogrammes. Injection hypodermique de 18 centigrammes d'apomorphine.

Deux minutes après cette injection l'animal vomit trois fois, mais c'est tout ; en revanche, il manifeste rapidement (après quatre minutes) une vive agitation qui se traduit par un peu d'effarement, de la timidité, une légère hyperexcitabilité et de la tendance à courir. Mais nous notons ceci de particulier, c'est que, très rapidement aussi, la parésie du train postérieur s'est montrée ; l'animal, en attitude hyénoïde, est très faible sur ses membres de derrière ; il se déplace avec difficulté et seulement quand on le stimule. Laissé libre, il s'affaisse brusquement, se couche sur le ventre, prend l'attitude de l'ours.

Vers la fin des troubles précédents, l'animal s'est mis aussi à tourner en manège, mais lentement, mollement, car il est toujours très faible du train postérieur.

D. Chien, pesant 10 kilogrammes. Injection hypodermique de 26 centigrammes d'apomorphine. Deux minutes après, l'animal a deux vomissements abondants, qui sont d'ailleurs les seuls.

Après, surviennent l'excitation, l'agitation, l'hyperexcitabilité avec effarement, timidité, besoin de courir et fuite à la moindre approche. Il est constamment en mouvement dans la cour où on le laisse libre, mais il est aussi très affaibli du train postérieur et s'affaisse fréquemment sur le derrière.

Chez lui, comme chez le précédent; nous notons l'hypersécrétion salivaire.

Après avoir couru pendant une dizaine de minutes, notre animal reste couché, semblant très déprimé et s'incurve fortement à droite; essayant parfois quelques mouvements de manège.

Il s'est parfaitement rétabli.

E. Chien, pesant 19 kilogrammes. Injection hypodermique, en deux fois, de 96 centigrammes d'apomorphine.

Un intervalle d'une minute seulement s'écoule avant les vomissements, qui disparaissent d'ailleurs presque aussi vite qu'ils se sont montrés. Comme le précédent, cet animal a montré l'hyperexcitabilité, l'agitation, l'effarement, le besoin de courir que nous connaissons; mais aussi, très déprimé et manquant d'énergie dans son train postérieur, il ne s'est pas surmené longtemps.

Cinq minutes après, on le trouve couché, éprouvant de grandes difficultés pour se relever, toujours excitable, mais surtout très déprimé; ce qui fait qu'il se contente de s'agiter sur place et ne court pas comme les autres.

Il manifeste comme un commencement de narcose, surtout par le fait de la grande dépression nerveuse que nous signalons.

Une heure après, ce chien tournait en manège à droite, sur un cercle très restreint.

Dans ces cinq essais nous voyons surtout que les injections hypodermiques d'apomorphine, même à doses fortes, sont toujours nauséuses; mais il y a un rapport inverse entre la quantité de médicament administrée et la durée des vomissements, particularité

sur laquelle nous reviendrons plus loin en rappelant ces essais.

De plus, nous constatons que tous les chiens ont eu de l'hyperexcitabilité et de la stimulation motrice, mais que notre apomorphine *amorphe* était en même temps rapidement et puissamment dépressive. Le chien E surtout, qui avait reçu une très forte dose, était particulièrement déprimé.

EXPÉRIENCE LX (1^{er} mars 1897).

Chien de 12 kilogrammes. Injection hypodermique de 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Premiers effets apparents ; agitation, salivation, mâchonnements prémonitoires du vomissement, après trois minutes. Vomissements après quatre minutes et demie.

Ces vomissements se sont répétés un certain nombre de fois, pendant huit à dix minutes, mais au bout de vingt à trente minutes, on a vu manifestement apparaître de la faiblesse du train postérieur.

Pendant que s'accusent ces effets déprimants, qui dominent tout, l'animal est seulement un peu effaré, craintif, peureux et hyperexcitable, mais il ne s'agite pas et ne cherche pas à courir comme les autres. Il faut le stimuler beaucoup pour qu'il se lève et cherche à fuir mollement, car il a perdu toute énergie et se recouche rapidement pour rester immobile.

Dans ce cas, l'injection hypodermique d'apomorphine amorphe a été beaucoup plus parésiente qu'excitante.

EXPÉRIENCE LXI (6 mars 1897).

A. Petit chien de 5 kilogrammes. Injection hypodermique de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Vomissements après un intervalle de deux minutes, peu nombreux et peu prolongés.

Au bout de cinq à six minutes, apparaissent les signes non douteux d'une vive agitation; agitation avec hyperexcitabilité considérable et stimulation motrice analogue en tous points à celle que produit le sel cristallisé.

La confusion est possible.

Cependant, assez rapidement, se montre aussi la parésie du train postérieur, qui, nous le savons, n'est pas un caractère différentiel complet, de telle sorte que nous pouvons dire que chez ce petit chien, notre apomorphine amorphe, poussée sous la peau, s'est comportée comme l'apomorphine cristallisée, ce que démontre d'ailleurs l'essai suivant fait chez un animal de même poids que celui-ci.

B. Petit chien, pesant 5 kilogrammes. Pour permettre la comparaison avec le précédent, injection de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée.

Quelques vomissements au bout de deux minutes, puis, peu de temps après, inquiétude, effarement, hyperexcitabilité, agitation, stimulation motrice, etc., toutes les manifestations complètement décrites déjà, qui se montrent d'ailleurs avec autant d'intensité que possible.

La seule différence avec le chien A, c'est que, chez celui-ci, l'hypersecrétion salivaire a paru plus abondante, les mouvements plus brusques peut-être, et le train postérieur moins faible, mais ces différences sont bien peu marquées et pourraient fort bien passer inaperçues.

C. Je reviens au chlorhydrate d'apomorphine amorphe et, dans le tissu conjonctif d'un chien de 10 kilogrammes, j'en injecte 40 centigrammes.

Vomissements après deux minutes; puis, comme le chien A, l'animal s'est agité, mais il est apparemment très faible du train postérieur.

Une nouvelle dose de 20 centigrammes ne calme en aucune façon l'hyperexcitabilité et la stimulation motrice, mais exagère encore la parésie qui bientôt met l'animal dans l'impossibilité

de se tenir debout. Il s'agit alors sur place, exécutant sur le sol des mouvements natatoires comme ceux dont nous avons déjà parlé.

Le bilan de ces expériences est facile à établir ; comme nous l'avons annoncé plus haut, l'enseignement qu'on y trouve parle bien en faveur de ce que nous avons dit à propos de l'influence de la voie d'introduction sur les effets de l'apomorphine amorphe.

Les effets du sel cristallisé sont généralement peu modifiés et, en somme, se traduisent toujours par l'hyperexcitabilité et la stimulation motrice ; mais on ne retrouve pas, dans les injections hypodermiques, l'action narcotique puissante et prolongée que les injections veineuses de doses convenables d'apomorphine amorphe produisent toujours et qui séparent si franchement ce sel de son homologue cristallisé.

Cependant, il paraît certain que, même introduit par la voie du tissu conjonctif sous-cutané, le sel amorphe est plus déprimant et plus parésiant que l'autre ; avec lui les animaux, bien qu'agités, sont plus rapidement fatigués et affaiblis.

Nous aurons à rechercher le pourquoi de ces différences, mais auparavant il sera peut-être intéressant de voir si, sur les tracés, elles s'accusent de la même façon et dans les mêmes conditions.

Dans deux séries d'essais nous avons recherché si, injectées sous la peau, les deux apomorphines produisent sur la pression les effets qui leur sont propres et qui sont : l'hypertension ou la conservation du niveau pour le sel cristallisé ; l'hypotension pour le sel amorphe.

Nos essais ayant été concordants, nous donnerons simplement un exposé détaillé de l'un d'eux, dans lequel nous allons voir l'indépendance relative qu'il y a entre les effets généraux sur le système nerveux et les effets sur la pression et la circulation.

EXPÉRIENCE LXII (11 mars 1897).

Chien bien portant, vigoureux, pesant 20 kilogrammes. On inscrit ses mouvements respiratoires, sa pression carotidienne et son tracé sphymographique.

L'état normal (fig. 39) n'offre rien de particulier, si ce n'est la courbe pneumographique très accidentée, par suite des tremblements généraux qui secouent le sujet continuellement.

En vue d'accuser rapidement les effets, on injecte sous la peau 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Deux minutes après surviennent des vomissements, dont les indications graphiques seront utilisées plus loin. Ces vomissements se répètent, mais ne durent pas longtemps.

En revanche, l'animal s'agite et se débat sur la table.

On laisse dix minutes s'écouler depuis la dernière nausée, et on inscrit le tracé 39, où nous pouvons voir que la courbe manométrique, bien qu'un peu plus basse qu'auparavant, se maintient cependant à un niveau moyen peu différent, 153 millimètres au lieu de 165 (fig. 40).

Les choses ne changeant pas, nous cherchons à accuser les troubles en injectant une nouvelle dose de 40 centigrammes de poison, ce qui porte le total à 80 centigrammes.

Cette deuxième injection produit de nouveaux efforts de vomissement, excite beaucoup le sujet, accélère la respiration; accélère et affaiblit les pulsations sphymographiques et surtout élève

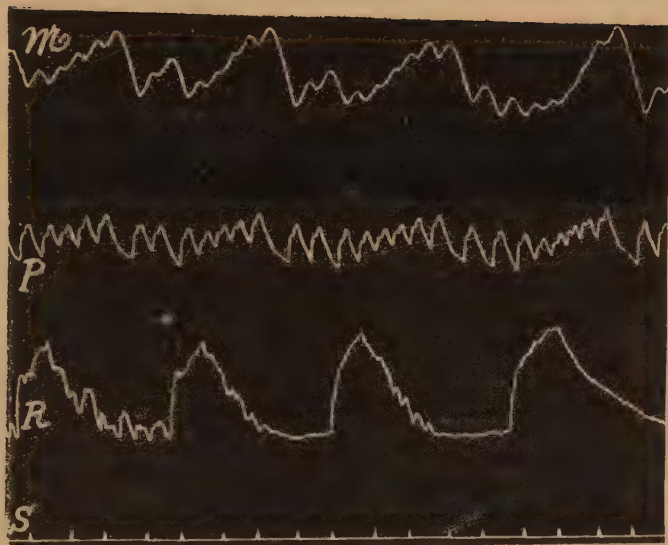


Fig. 39. — Tracé normal avant injection hypodermique d'apomorphine cristallisée: M, pression; — P, sphygmographe; — R, respiration; — S, secondes. (Réduct. 1/4.)

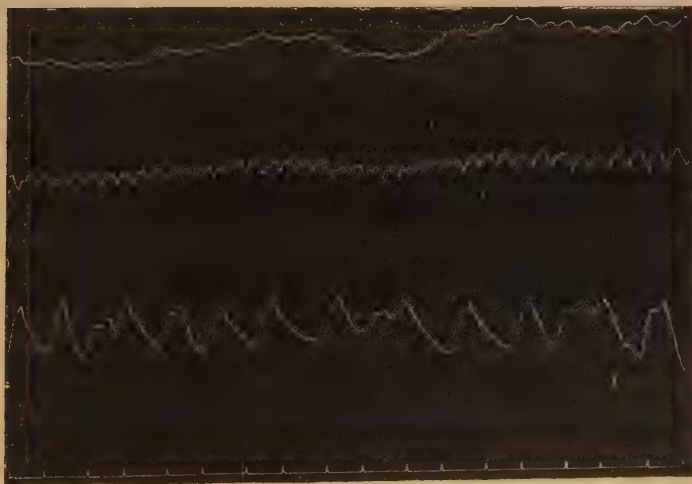


Fig. 40. — Dix minutes après les vomissements provoqués par une injection hypodermique de 40 centigrammes d'apomorphine cristallisée. (Réduct. 1/4.)

considérablement la pression artérielle, qui atteint 192 millimètres et s'y maintient (fig. 41).

La dose est évidemment toxique et il y a tout lieu de croire que la vie du sujet est en danger; on cherche à le calmer en lui

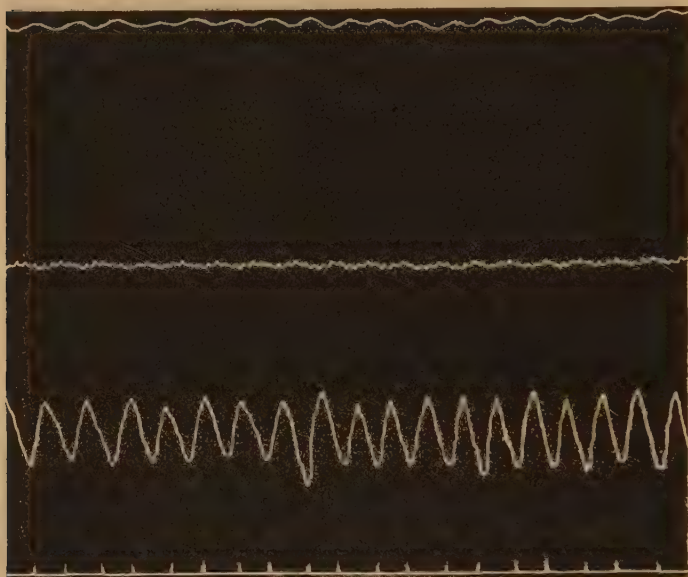


Fig. 41. — Après administration de 80 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé sous la peau.

faisant respirer de l'éther qui l'endort lourdement et profondément.

On libère l'animal des appareils et on le met à terre; il se réveille longtemps après et, presque aussitôt, présente encore des nausées et des efforts de vomissement qui paraissent très pénibles. Une heure cinquante-trois se sont écoulées depuis la première injection.

Le lendemain, l'animal est trouvé mort dans sa loge.

EXPÉRIENCE LXIII (9 mars 1897).

Chien 15 kilogrammes. Comme précédemment, on inscrit la respiration, la pression et le tracé sphymographique.

La figure 42 reproduit l'état normal des fonctions étudiées.

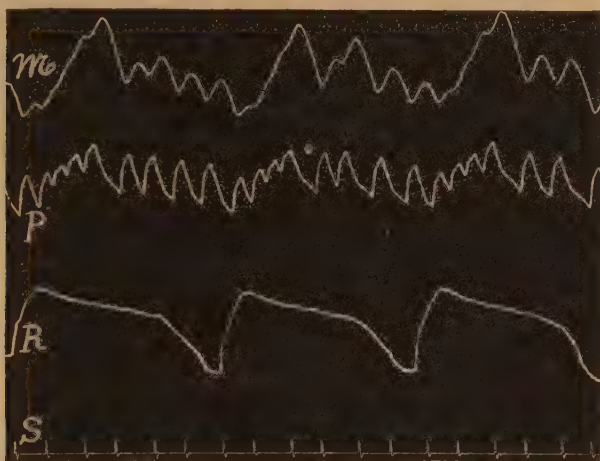


Fig. 42. — Tracé normal, avant une injection hypodermique de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. — M, P, R, S, même signification que dans les autres tracés. (Réduct. 1/4.)

Dans le tissu conjonctif sous-cutané, on injecte 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Deux minutes après, l'animal a des vomissements qui se répètent quatre fois.

Après cette phase nauséuse, qui a troublé la pression et la respiration, la courbe manométrique présente de grandes oscillations qui, peu à peu et très progressivement, s'accusent du côté de la chute.

Quinze minutes après, je détache le fragment de la figure 43;

pendant que l'animal semble très calme et complètement en dehors des influences vomitives.

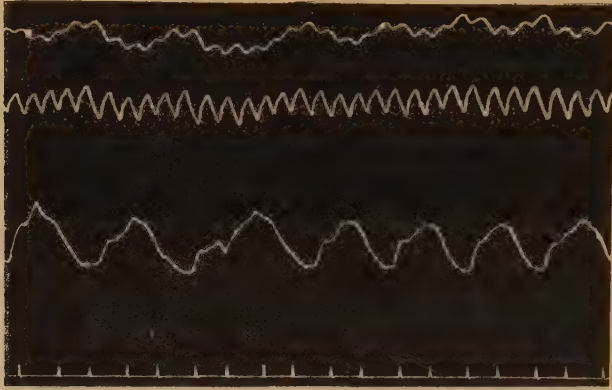


Fig. 43. — Quinze minutes après les vomissements provoqués par 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe, sous la peau. (Réduct. 1/4.)

De 139 millimètres, la pression est tombée à 120 ; proportionnellement à ce que nous avons vu avec le sel cristallisé, l'écart

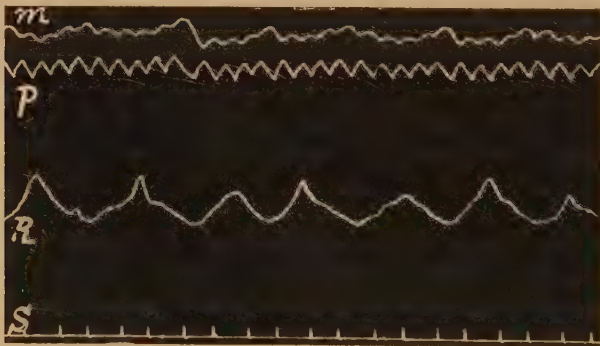


Fig. 44. — Après une injection hypodermique de 60 centigrammes d'apomorphine amorphe.

n'est pas grand, et, en somme, la pression s'est assez bien soutenue jusque-là (fig. 43).

Nous pratiquons une deuxième injection hypodermique de 20 centigrammes, portant la dose totale à 60 centigrammes.

Cette deuxième dose ne produit pas de nouvelles nausées ni de vomissements, mais accuse simplement le mouvement de chute de la pression. Nous laissons cette hypotension se produire lentement, sans intervenir et après vingt-cinq minutes nous inscrivons le tracé 44 où se trouve fixé le résultat acquis.

Il est certain que, si nous comparons ces résultats à ceux que nous avons obtenus avec les injections veineuses, il y a des différences notables. — En injection hypodermique, l'apomorphine amorphe ne fait jamais tomber la pression à un niveau bien inférieur ; peut-être même la modifierait-elle beaucoup moins encore si l'animal n'était pas immobilisé comme il l'est sur la table.

Mais, dans les conditions où nous avons opéré, nous ne comparons que ce que nous a donné l'injection hypodermique de sel cristallisé avec ce que nous a donné l'injection hypodermique de sel amorphe et nous constatons que le premier tend toujours à élever la pression, tandis que le second tend à l'abaisser. Ce dernier effet est moins prononcé que le premier et pour être vus dans ces conditions, l'un et l'autre exigent l'emploi de doses fortes de médicament. C'est tout ce qu'il nous fallait démontrer.

*A propos de l'absorption des sels d'apomorphine
par la voie rectale.*

Les différences que nous avons constatées entre les effets du chlorhydrate d'apomorphine amorphe, suivant

qu'il est introduit par une veine ou par le tissu conjonctif sous-cutané, nous amènent à faire ici une comparaison entre la rapidité d'absorption et les doses d'apomorphine que l'on doit injecter lorsque le médicament est confié à la voie rectale, au lieu d'être introduit sous la peau.

Nous n'aurions peut-être pas songé à parler de ce détail, s'il n'avait été déjà mis en discussion dans des travaux antérieurs.

En effet, fixant les doses d'apomorphine à employer chez l'homme adulte, Jurasz indique 5 milligrammes à 2 centigrammes et plus. Par la bouche la dose doit être triplée et, en lavement, elle doit être plus élevée encore ; ce qui signifie que la muqueuse rectale absorbe le médicament plus difficilement que les autres voies. C'est l'opinion de Dabadie, qui prétend avoir administré, par la voie rectale, à un chien de chasse de moyenne taille, des doses successivement croissantes, et ajoute que ce n'est qu'après avoir fait prendre 15 *centigrammes* qu'il a obtenu le vomissement.

Il y a là une particularité qui n'est certes pas en rapport avec le pouvoir d'absorption habituel du rectum, ni avec la facile pénétration ordinaire de l'apomorphine.

Nous avons cherché à vérifier la chose et voici, dans l'ordre où nous les avons faites et avec toutes leurs périétés, les expériences réalisées par nous chez le chien.

EXPÉRIENCE LXIV (2 mars 1897).

A. Chienne, 14 kilogrammes. Après lavage du rectum par un lavement tiède préalable, dont on attend l'évacuation, nous

injectons avec la canule de Condamin, adaptée à la seringue Pravaz, 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe, dissous dans 9 centimètres cubes d'eau.

La canule dont nous nous servons, qui est, comme nous venons de le dire, construite sur le modèle établi par Condamin, en diffère cependant, parce que, pour les animaux, nous l'avons fait redresser, ce qui nous permet de l'introduire profondément dans la partie terminale du tube digestif et de porter notre solution à 10 centimètres au moins de l'ouverture anale.

Dans l'expérience dont nous parlons, l'injection a été parfaitement faite, et, dès le début au moins, la chienne l'a très bien tolérée. Cependant, deux minutes se sont à peine écoulées que, sans efforts apparents, l'animal laisse échapper une bonne partie du liquide.

Est-ce pour cette raison ou pour une autre, il n'en est pas moins vrai que la bête n'a pas vomi et n'a rien présenté d'anormal.

Il nous paraît douteux, cependant, qu'elle ait évacué la totalité de la dose administrée.

B. Chien, 12 kilogrammes. Avec le même procédé et après lavage préalable du rectum, nous injectons 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée dans cet organe.

Cette injection ne fait absolument rien.

Nous renouvelons l'administration et portons la dose à 14 centigrammes. Une partie de la solution est rejetée sans qu'il soit possible d'en évaluer la quantité; malgré cela, après six minutes, apparaissent les premiers efforts de vomissement qui se sont répétés et prolongés pendant assez longtemps. Mais nous n'avons pas vu d'autres phénomènes, et aucune des manifestations générales précédemment décrites ne s'est montrée.

EXPÉRIENCE LXV (3 mars 1897).

Chien de chasse, 15 kilogrammes. Après administration d'un lavement tiède, dont on attend la complète évacuation, on injecte,

dans le rectum, 10 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Immédiatement l'animal a des efforts expulsifs, auxquels on s'oppose en le surveillant de très près. Les dix premières minutes s'écoulent sans apparence de vomissement ; une partie du médicament est expulsée. On renouvelle la dose de 10 centigrammes qui détermine des vomissements au bout de cinq minutes environ.

EXPÉRIENCE LXVI (5 mars 1897).

Deux chiens de forte taille, et à peu près de même poids, reçoivent dans le rectum, sans aucune préparation préalable, l'un 18 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée, l'autre la même quantité de chlorhydrate amorphe.

Sans différence bien appréciable, chaque animal a vomi, cinq minutes après l'administration du médicament qui, de chaque côté, a été bien toléré.

En plus des vomissements, seul le chien qui a reçu le chlorhydrate d'apomorphine amorphe a présenté de la faiblesse générale et une parésie marquée du train postérieur, sans agitation.

L'autre n'a rien offert de particulier.

EXPÉRIENCE LXVII (9 mars 1897).

Encouragé par l'essai du 5 mars, nous nous proposons de diminuer beaucoup la quantité d'apomorphine qui nous a donné de bons vomissements, par injection rectale chez deux chiens.

A. Faisant usage d'une solution à 2 pour 100 et de la seringue de Pravaz, armée de la longue canule, nous injectons, dans le rectum d'un chien pesant 14 kilogrammes, 7 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée. Aucun lavement préalable n'avait été administré.

Deux à trois minutes après, l'animal commence à se lécher et à saliver; cinq minutes après il vomit, et ces vomissements se répètent quatre fois sans autres troubles généraux.

B. Petit chien de 7 kilogrammes. Injection rectale, dans les mêmes conditions, de 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée.

Les vomissements se montrent six minutes après, se répètent et se prolongent pendant environ dix minutes.

C. Chienne, 11 kilogrammes. Injection rectale, dans les mêmes conditions que précédemment, toujours sans lavage préalable, de 5 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée.

Cette injection a déterminé une série de vomissements qui ont commencé cinq minutes environ après l'administration du médicament.

Dans ces trois dernières expériences, l'apomorphine cristallisée, injectée à raison de 5 milligrammes par kilogramme, dans le rectum, a toujours produit le vomissement après un intervalle de temps qui n'est pas inférieur à celui qui est nécessaire pour l'absorption par le tissu conjonctif sous-cutané.

EXPÉRIENCE LXVIII (16 avril 1897).

A. Au moyen de la seringue de Pravaz, pourvue de la longue canule rectale et sans lavement préalable, nous injectons, dans le rectum d'une grosse chienne pesant 23 kilogrammes, 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Cinq minutes après, la bête se met à se lécher et à mâchonner fréquemment, elle a des déglutitions répétées, mais tout se borne là. Pas de vomissements.

B. Chien vigoureux, 18 kilogrammes. Dans les mêmes conditions que précédemment, nous lui injectons 2 centigrammes

de chlorhydrate d'amorphine amorphe dans le rectum. Quatre minutes après, le sujet se lèche et il a deux violents efforts de vomissement, exactement cinq minutes et demie après l'injection.

Ces vomissements ont été les seules manifestations observées.

C. Petit chien, pesant 10 kilogrammes, injection intra-rectale de 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Sans nausées apparentes, l'animal a eu trois vomissements assez rapprochés au bout de cinq minutes; puis il est resté assez calme, n'ayant par moment que quelques manifestations d'inquiétude. Dix minutes se passent ainsi, après lesquelles le sujet a des défécations diarrhéiques, suivies à courts intervalles de nouveaux efforts de vomissement.

Tout s'est terminé là.

D. Chien pesant 14 kilogrammes, injection de 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé dans le rectum. Trente minutes après, l'animal n'avait encore rien présenté.

E. Petit chien, assez gras, pesant 8 kilogr. 500. Injection intra-rectale de 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Au bout de six minutes, l'animal a des efforts de vomissement, qui ne se répètent que deux fois, sans autres manifestations consécutives.

Ces différents essais prouvent :

1^o Que les vomissements apomorphiniques peuvent très bien être obtenus par injection rectale;

2^o Qu'il n'est pas nécessaire, comme le prétend Dabadie, d'atteindre pour cela les doses élevées de 15 centigrammes, puisque, même chez des chiens de 14 à 18 kilogrammes, nous avons eu des vomissements à la suite d'une injection rectale de 2 centigrammes, en solution à 2 pour 100.

Sans oser en tirer des déductions par trop générales,

nous ne pouvons pas nous dispenser de faire remarquer que nous avons toujours beaucoup mieux réussi, sans administration préalable d'un lavement détersif que dans les cas contraires. Il semble que le lavement préliminaire ait pour résultat de rendre la muqueuse plus intolérante et l'absorption de l'apomorphine plus difficile.

Enfin, les vomissements consécutifs à l'injection rectale sont proportionnellement moins abondants et moins prolongés que ceux que l'on obtient par la voie hypodermique, et il est très rare, dans ces cas-là, d'observer les effets généraux de stimulation, particuliers aux doses fortes de médicament.

IV. INFLUENCE DU MODE D'ADMINISTRATION ET DES DOSES

Nous avons dit et démontré combien la voie d'introduction du sel d'apomorphine a d'importance dans la nature des manifestations produites. Pour l'apomorphine amorphe, le fait est des plus évidents; nous avons vu que l'injection dans une veine est le procédé de choix pour différencier ce sel de son homologue cristallisé.

Le mode d'administration et les doses doivent aussi être pris en considération.

Ainsi il est certain que l'introduction veineuse, rapide et totale, de la dose de chlorhydrate amorphe nécessaire à produire la narcose ci-devant décrite est le seul

et unique moyen de ne jamais voir manquer ces manifestations et de les voir se dérouler avec tous les caractères que nous connaissons.

Au contraire, il arrive souvent, et nous l'avons observé, que le fractionnement des doses et leur injection lente et espacée, dans la veine, n'aboutissent qu'à la production de manifestations excitantes, analogues à celles de l'apomorphine cristallisée ou à celles que l'apomorphine amorphe produit elle-même, quand on l'injecte sous la peau.

Ceci revient absolument à ce que nous disions plus haut, à propos de la voie d'introduction ; l'influence du mode d'administration et des doses dépend des mêmes causes et a les mêmes raisons.

Il suffit de répéter, par exemple, que, pour bien voir les effets narcotiques et sédatifs primitifs du chlorhydrate d'apomorphine amorphe, il importe essentiellement que ce médicament pénètre dans l'organisme rapidement, brusquement et arrive en masse au contact des éléments nerveux qu'il doit impressionner ; on comprend de suite que, si des conditions contraires sont réalisées par un mode d'administration spécial, une trop grande dilution, ou une insuffisance de dose, le même médicament manifestera ou pourra manifester des actions différentes.

V. INFLUENCE DU RÉACTIF ANIMAL

Comme, jusqu'ici, nous n'avons décrit que les effets des sels d'apomorphine chez le chien, nous ne parle-

rons pas dans ce paragraphe, des différences qui tiennent à l'espèce. Nous aurons à les décrire en particulier un peu plus loin, en faisant ressortir les nuances essentielles qui les distinguent.

Pour tous les médicaments, l'influence de ce que l'on appelle l'idiosyncrasie est bien connue; il est certain que, toutes choses étant égales d'ailleurs, dans une même classe, dans une même espèce, dans une même race, à égalité d'âge et d'état physiologique apparent, l'individualité, l'impressionnabilité particulière du sujet, peuvent imprimer aux manifestations pharmacodynamiques des différences souvent très appréciables.

Dans l'étude des sels d'apomorphine chez le chien, ce sont des influences qu'il ne faut pas oublier, car bien souvent on est aux prises avec des résultats inattendus, surprenants par la façon dont ils se manifestent et les doses de médicament qui les ont produits, parfois même, en contradiction avec ce que l'on espérait.

Par exemple, s'il est habituel de voir les injections hypodermiques un peu fortes d'apomorphine cristallisée, produire l'hyperexcitabilité, l'agitation, l'effarement, le besoin irrésistible de courir, etc., nous avons vu, exceptionnellement, avec les mêmes solutions, injectées aux mêmes doses et dans les mêmes conditions, des animaux présenter des manifestations très différentes; rester couchés dans un coin, craintifs, immobiles; refusant de se lever ou ne le faisant qu'avec peine; montrer, en somme et surtout, des effets déprimants et de la torpeur cérébrale.

Il n'y a d'ailleurs rien de variable comme les sym-

ptômes excitants et les effets consécutifs à l'excitation du chlorhydrate d'apomorphine cristallisée. Ainsi nous avons dit qu'après l'agitation survenait un calme relatif, pendant lequel, *bien souvent*, les animaux se mettaient à tourner en manège. *Bien souvent* mais non *toujours*, car ce trouble peut faire défaut, et, dans ses manifestations mêmes, on observe une grande variabilité. Avec le sel amorphe c'est la même chose, et un seul exemple suffira à la démonstration.

A la date du 3 mai 1897 (p. 154, exp. XL), nous trouvons un essai de détermination de toxicité de l'apomorphine amorphe qui nous donne 51 milligrammes par kilogramme et la mort du sujet à la suite des manifestations déprimantes, narcotiques, parésiantes, etc., que nous avons décrites; or le même jour, nous plaçant dans des conditions expérimentales rigoureusement identiques, nous servant de la même solution et désirant simplement avoir un essai de contrôle, à cause du chiffre élevé que nous avons obtenu, nous avons vu un deuxième chien mourir dans les conditions suivantes :

Aussitôt après l'injection des deux premiers centimètres cubes, survient un calme complet; l'animal paraît ressentir comme les autres l'influence déprimante du médicament et on peut supposer qu'il se comportera comme le précédent. On continue l'injection lente et on arrive à 9 centimètres cubes. A ce moment apparaissent des mouvements dans les membres et on constate, en même temps, que l'animal est très hyperexcitable; le moindre choc sur la table le fait tressaillir. L'agitation continue sans interruption mais

nes'exagère pas ; pendant toute la durée de l'expérience les choses restent en cet état, mais, après l'introduction de 16 centimètres cubes, les mouvements prennent un caractère convulsif non douteux. Après 17 centimètres cubes, le sujet prend un violent accès avec tétanisme complet, mais il se remet et, à partir de ce moment, n'a plus aucune hyperexcitabilité. Il reste calme, déprimé, mais toujours sensible. Il meurt brusquement après l'injection de 19 centimètres cubes, soit 38 centigrammes de poison.

L'animal pesant 5 kg. 800, nous avons 65 milligrammes par kilogramme. Donc, pour l'apomorphine, plus peut-être que pour d'autres médicaments, il faut tenir grand compte de l'influence du réactif animal.

VI. INFLUENCE DE CERTAINES CONDITIONS EXTÉRIEURES SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA RÉCEPTIVITÉ ET L'IMPRESSIONNABILITÉ DES SUJETS

En thérapeutique générale on admet, et avec raison, que les conditions de milieu dans lesquelles se trouve placé le sujet médicamenté sont susceptibles de faire varier les actions pharmacodynamiques, en les favorisant ou en apportant quelque obstacle à leur libre manifestation ; elles peuvent même, dans certains cas, faire varier la nature de ces actions et les compliquer en accusant certains troubles secondaires fâcheux.

Les effets des sels d'apomorphine, chez le chien, offrent d'excellents exemples de ce principe, et voici dans quelles circonstances nous l'avons vérifié.

Les sels d'apomorphine cristallisés sont habituellement des excitants énergiques ; ils mettent les animaux dans un état d'hyperexcitabilité considérable, qui les pousse à se livrer aux mouvements désordonnés que nous avons décrits plus haut. Ces mouvements et cet état d'excitation sont d'autant plus exagérés que l'animal est plus stimulé et incité à se livrer à son agitation. En même temps, sa température monte beaucoup et c'est encore une nouvelle cause d'aggravation des effets.

Au contraire, si le chien apomorphinisé est laissé dans une loge, dans le plus grand calme ; si l'on ne stimule pas son système réflexe rendu hyperexcitable, il peut ne pas avoir les grands accès d'agitation ci-devant décrits ; il se déplace simplement avec des manifestations d'inquiétude, ou même reste couché dans un coin, se levant de temps en temps avec brusquerie ou bien se mettant à tourner en manège d'une façon automatique et continue.

Dans ces conditions, si les doses sont modérées, il est rare d'avoir les violents accès que nous avons exposés en détail ; la température ne monte pas ou très peu et aucun des accidents et complications secondaires n'est à redouter.

Cette influence des conditions extérieures n'est pas douteuse, et nombre de fois nous l'avons vérifiée. Mais il en est une autre qui est non moins intéressante, c'est celle de la température.

L'influence de la chaleur sur les actions thérapeutiques est bien connue ; Cl. Bernard l'a indiquée depuis longtemps en faisant remarquer que la sensibilité de la grenouille aux poisons augmente à mesure que la température s'élève.

C'est un fait qui s'explique parfaitement, car au fond de toute action médicamenteuse se trouve un phénomène chimique, et les réactions chimiques s'effectuent généralement d'autant plus vite que la température est plus élevée ; à moins cependant que l'hyperthermie soit assez intense pour provoquer une dissociation.

Toute élévation de la température organique, par immersion dans un bain chaud par exemple, a pour effet d'accélérer les réactions pharmacodynamiques et toxiques.

Quand on administre de la strychnine à des grenouilles, qui sont les unes et les autres exposées à des températures différentes, on constate que l'élévation de la température précipite et exagère les convulsions.

Les chiens que l'on chauffe par immersion dans des bains à des températures variables (40, 43, 48 ou 52 degrés) et auxquels on administre le chloral meurent d'autant plus rapidement que l'élévation thermique a été plus grande ¹.

Avec les sels d'amorphine, nous avons constaté des faits absolument analogues, mais dans des conditions différentes.

¹ Rallièrre, Recherches expérimentales sur la mort par hyperthermie (*Travaux du laboratoire de Richet*, t. I, p. 353).

EXPÉRIENCE LXIX (2 avril 1897).

A. Petit chien, race commune, à poil ras, 10 kilogrammes, est plongé dans une baignoire contenant de l'eau à 45 degrés ; il y est maintenu dix minutes et présente une polypnée très grande. De 39°1, sa température a atteint 40°5. A ce moment, nous lui injectons, *sous la peau*, 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Cette dose forte n'a pas produit de vomissements et, au bout de cinq minutes, on constate que l'animal est plus déprimé. Il paraît s'assoupir, et sa polypnée est moins accélérée.

Après dix minutes, on le sort du bain et on l'abandonne à la température du laboratoire ; il a à ce moment 41°2. Notre sujet reste étendu sur le sol, sans mouvement, incapable de se tenir sur ses pattes et n'ayant aucune défense spontanée. Il est presque dans l'attitude du chien qui a reçu l'apomorphine amorphe dans la veine. L'agitation avec hyperexcitabilité ne s'est montrée que quinze minutes après la sortie du bain.

En résumé, l'action du bain chaud dans ce cas a eu pour résultat de supprimer la nausée et le vomissement et d'accuser le pouvoir dépressif nerveux de l'apomorphine amorphe qui, on le sait, ne se voit habituellement qu'après une injection intraveineuse.

B. Chien loulou, 11 kilogr. 500, plongé comme le précédent dans la baignoire à 45 degrés, pendant dix minutes. On lui injecte ensuite hypodermiquement 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallé ; vomissements répétés après deux minutes ; agitation, excitation, hyperexcitabilité, etc. L'animal sorti du bain offre tous les caractères habituels de l'excitation par l'apomorphine ; cependant, il nous semble beaucoup plus faible que les autres du train postérieur.

Quoi qu'il en soit, ce deuxième chien sert de témoin au précédent et prouve l'influence réelle du bain chaud sur les effets du sel amorphe.

EXPÉRIENCE LXX (6 avril 1897).

A. Chien, 12 kilogrammes, plongé dans le bain à 45 degrés. Dix minutes après, injection hypodermique de 20 centigrammes d'apomorphine amorphe. Vomissements après trois minutes, mais l'animal reste calme, ne se défend pas, et quand on le sort du bain au bout de dix minutes, il reste étendu sur le sol, ne cherchant pas à se relever et n'ayant pas la moindre hyperexcitabilité. Température 41 degrés.

Quinze à vingt minutes après, il se lève et se met à marcher sans trêve, mais avec une grande faiblesse du train postérieur.

B. Chien, 10 kilogrammes, plongé dans la baignoire à 44 degrés, pendant dix minutes, avant une injection hypodermique de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Vomissements. Tant que l'animal est maintenu dans le bain, il reste calme, mais quand on l'en sort, dix minutes après, il se met immédiatement sur ses pattes et manifeste l'excitation habituelle.

EXPÉRIENCE LXXI (18 mai 1897).

A. Chien, race commune, 14 kilogrammes. Plongé dans une baignoire contenant de l'eau à 45 degrés. Bientôt, polypnée intense, agitation; après douze minutes la température rectale est montée de 38°9 à 40°1. Injection hypodermique de 30 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Cinq minutes après, vomissements, polypnée modérée; le sujet paraît moins agité. On le sort du bain après douze minutes, sa température est à 41°4.

Le sujet, couché sur le flanc, ne cherche pas à se relever, mais il a un peu d'hyperexcitabilité. Si on le met sur ses pattes, il cherche à fuir, mais il manque complètement de force et tombe

après quelques pas et reste couché sur le ventre. Si on le stimule, il se débat sur le sol, sans se relever, se déplaçant seulement à l'aide de mouvements de reptation ou de natation. Il a toutes les apparences d'un sujet paraplégique. Cet état dure environ vingt-cinq minutes, après quoi l'excitation prend le dessus, mais l'animal est toujours faible.

B. Chien de chasse, 19 kilogrammes, plongé pendant quinze minutes dans le bain à 45 degrés. Polynée et élévation de température. Injection hypodermique de 35 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Vomissements rapides et fréquemment répétés.

Quand, dix minutes après, le sujet est sorti de la baignoire et libéré, il est manifestement agité; il se promène constamment; tourne en manège sans discontinuer, mais, différence essentielle avec son congénère, il n'a pas de gêne motrice accusée et se meut sans difficulté.

En somme, il ne nous paraît pas douteux, d'après les descriptions que nous avons données des effets produits par l'injection hypodermique de chlorhydrate d'apomorphine amorphe (voy. page 201) que l'action du bain chaud exagère notablement les effets dépressifs de ce sel et les fait apparaître dans des circonstances où ils sont habituellement beaucoup moins accusés.

Dans notre première description (expérience LXIX), nous avons même vu l'absence de vomissement et la tendance à la narcose qui presque toujours ne succèdent qu'aux injections intraveineuses. D'ailleurs, ces influences de la température sont d'autant plus faciles à observer que le bain est plus chaud, plus prolongé et la dose de médicament injectée sous la peau plus forte.

Dans des circonstances et des conditions inverses,

nous avons vu, au contraire, l'immersion dans le bain (à 35 ou 40 degrés par exemple) exagérer les effets excitants de doses modérées de sel amorphe, introduites dans le tissu conjonctif sous-cutané.

La seule explication que nous croyons pouvoir donner de ces phénomènes ressort de ce que nous avons déjà dit plus haut. D'une part, la chaleur doit accélérer la rapidité de l'absorption et faciliter le transport en masse du médicament au contact des centres nerveux ; d'autre part, le contact entre les molécules médicamenteuses et les éléments cellulaires réactionnels, rendus plus impressionnables aussi, doit être plus facile et plus rapide, de telle sorte qu'on arrive, par le tissu conjonctif, à réaliser presque les conditions de l'injection par les veines.

CHAPITRE VI

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DE L'APOMORPHINE CHEZ LES ANIMAUX AUTRES QUE LE CHIEN

Nous avons donné une description détaillée des manifestations apparentes produites par les sels d'apomorphine chez les animaux de l'espèce canine ; nous aurions pu, quand nous avons parlé de l'influence du réactif animal sur ces manifestations, décrire celles que l'on observe dans les autres espèces, mais cela aurait donné à ce paragraphe un caractère différent de celui que nous tenons essentiellement à lui laisser, et il nous a paru plus logique de grouper cette partie de nos recherches en un chapitre spécial.

I. EFFETS APPARENTS DE L'APOMORPHINE CHEZ LES SOLIPÈDES

Fröhner rapporte que, d'après ses expériences, une injection hypodermique de vingt-cinq centigrammes d'apomorphine au cheval, détermine de l'inquiétude, de l'agitation et des manifestations de frayeur qui persistent durant une demi-heure environ. Quand on atteint la proportion de 50 centigrammes, on provoque,

pendant deux ou trois heures, une grande agitation, des troubles moteurs, de la frayeur qui, augmentent peu à peu et aboutissent à des accès de manies furieuses. En même temps, l'animal lèche, ronge les objets environnants, qu'il saisit avec les dents comme s'il cherchait à manger. Ce sont, à peu de chose près, les résultats que nous avons obtenus et, soit chez le cheval, soit chez l'âne, nous avons toujours vu l'apomorphine déterminer de la stimulation; le besoin de marcher avec troubles moteurs très apparents. Chez ces animaux, il ne paraît pas y avoir de différence bien appréciable entre les deux apomorphines qui, soit par injection veineuse, soit par injection hypodermique, sont ou *semblent* toujours être excitantes.

La dominante des effets, le début de tous les symptômes produits consistent en mouvements des mâchoires, lèchements, mâchonnements, mouvements de diduction qui poussent les animaux à mordiller ce qui se trouve à leur portée, à saisir des aliments et à manger. Ce besoin de mordiller s'exagère et devient plus impérieux au fur et à mesure que les doses sont augmentées, de telle sorte que bientôt, pour mordre et tenir quelque chose entre les dents, les animaux s'attaquent à tout ce qu'ils peuvent atteindre, même à leurs propres organes, à défaut de corps étrangers.

Quand ils ont saisi un objet avec leurs incisives, ils le tiennent fortement, cherchant à le broyer ou à le déchirer, et c'est de cette façon qu'ils arrivent à entamer dans le vif, s'il s'agit d'un de leurs organes.

Ce curieux symptôme ne manque jamais et persiste, avec une intensité variable, pendant toute la durée de

l'action de l'apomorphine; c'est le seul que l'on observe avec un peu d'excitation et de l'hypersalivation, quand les doses sont faibles.

Nous avons noté aussi l'agitation, le besoin irrésistible de se déplacer et de marcher; des troubles moteurs caractérisés par de la raideur des articulations et de la faiblesse, surtout dans le train postérieur; des tremblements musculaires, de l'accélération respiratoire et cardiaque, enfin une exagération des sécrétions, salivaires et sudoripares.

Dans une de nos expériences, nous avons renforcé progressivement les doses et voici ce que nous avons noté :

EXPÉRIENCE LXXII (7 juillet 1890).

Dans le tissu conjonctif d'un âne, de petite taille, âgé et assez faible, nous injectons d'abord 8 centigrammes, puis, de dix minutes en dix minutes, la même quantité jusqu'à concurrence de 48 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Les effets se sont montrés assez rapidement et se sont annoncés par des lèchements avec hypersécrétion salivaire, besoin de mordre et agitation.

Le renforcement progressif de la dose a naturellement exagéré ces premières manifestations, mais en même temps que l'agitation augmentait, les mouvements étaient plus difficiles, plus raides et le sujet perdait de son énergie. Il est bientôt tombé, incapable de se relever et de se tenir debout, et a continué de donner des signes de violente stimulation.

Saisissant avec les dents un de ses membres antérieurs, il s'est mis à le mordre furieusement sans paraître en souffrir et, en plusieurs endroits, s'est déchiré la peau, les tissus sous-jacents et est allé jusqu'à l'os. Il s'est fait ainsi de larges et

profondes plaies qui saignaient abondamment et dont il arrachait lui-même à pleines dents les lambeaux. Par moment, rejetant la tête par côté, il saisissait une épaisse touffe de gazon qu'il gardait dans la bouche, immobile, la serrant seulement par saccade ou l'arrachant avec une matée de terre, qu'il écrasait entre ses dents et mangeait.

Il était, en même temps, couvert de sueur, salivait abondamment et présentait un resserrement considérable de la pupille.

Une nouvelle injection de 16 centigrammes dans la veine jugulaire a exagéré les mouvements des mâchoires et fait apparaître des tremblements musculaires; mais l'état de faiblesse du sujet s'étant aggravé et l'expérience menaçant de durer trop longtemps dans ces conditions, on a pratiqué la section de la moelle entre l'atlas et l'axis. La respiration s'est arrêtée, mais, longtemps après, les réflexes masticatoires ont persisté.

II. L'APOMORPHINE CHEZ LE BOEUF

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier assez souvent les effets de l'apomorphine chez le bœuf, pour apporter des documents personnels bien nombreux. Cependant, les deux seules expériences que nous possédons nous ont appris que le sel amorphe et le sel cristallisé doivent, injectés sous la peau, se comporter de la même manière, et produire surtout de la stimulation.

Comme chez le cheval, nous avons noté, avec les mêmes caractères, le lèchement, les mouvements de diduction, le besoin de manger et de mordre; l'hyper-salivation est plus accusée que chez le cheval; la tendance au mouvement et, quand les doses sont fortes, les troubles moteurs, la raideur articulaire, les tremble-

ments musculaires, l'affaiblissement, l'effarement et l'hyperexcitabilité ne font pas défaut.

Feser, qui a fait des essais plus nombreux, prétend aussi que les bovidés se comportent comme les autres animaux à l'égard de l'apomorphine; il signale : l'inquiétude, l'anxiété, l'agitation, les mouvements désordonnés, l'hypersecretion salivaire, les mâchonnements, etc., il dit avoir vu des vomissements une fois, mais contrairement à lui, Fröhner déclare que l'apomorphine n'est pas un vomitif chez le bœuf, dont elle stimule seulement le péristaltisme.

C'est également ce que nous pensons, en nous basant non seulement sur nos rares essais chez les bovins, mais sur l'absence constante de vomissements chez les autres ruminants que nous avons soumis à l'action de l'apomorphine.

III. L'APOMORPHINE CHEZ LE PORC

Edelmann, Feser, Fröhner ont déjà dit que : quelles que soient les solutions, quelles que soient les doses et leur mode d'administration, qu'il s'agisse d'animaux jeunes ou vieux, à estomac vide ou plein d'aliments, le chlorhydrate d'apomorphine ne fait pas vomir les porcs. C'est un fait absolument exact que nous avons vérifié souvent et qui démontre bien que, seule, l'aptitude au vomissement ne suffit pas pour que le meilleur des vomitifs centraux ait sur les centres nauséux bulbaires une action efficace.

Ce qui prédomine, dans les manifestations produites, c'est encore l'agitation et certaines formes d'excitation semblables à celles que nous avons décrites chez le cheval. La reproduction de deux de nos expériences en donnera la preuve.

EXPÉRIENCE LXXIII (28 juin 1890).

A. Porc adulte, 54 kilogrammes. Injection intratrachéale de 8 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine. Pas de nausée ni de vomissements. Les seuls effets observés sont l'inquiétude, l'anxiété, l'agitation, le besoin constant de marcher, l'hyperexcitabilité et parfois des mouvements désordonnés. De plus, l'animal flaire, cherche à gratter et à fouiller le sol avec son groin ; il a des mouvements continuels des mâchoires et ronge les objets qu'il peut saisir et qu'on lui laisse entre les dents. Il salive aussi abondamment. Peu à peu le mouvement se transforme en mouvement de manège ; le sujet tourne en cercle à droite, mais on note de plus que le train postérieur s'affaiblit peu à peu, de telle sorte que l'animal arrive à prendre l'attitude hyénoïde. Cet affaiblissement du train postérieur, par rapport à celui que l'on observe avec le même médicament chez le chien, est plus grave et entrave considérablement les mouvements. Peu à peu, ces manifestations se sont calmées et tout est rentré dans l'ordre ; mais toujours pas de vomissements.

B. Porc adulte, 43 kilogrammes. Dans une veine auriculaire nous injectons d'abord 4 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine, qui, sur le moment, produisent quelques troubles respiratoires, de l'accélération cardiaque, mais pas de vomissements. Apparition presque immédiate des manifestations excitantes, qui sont exagérées par une deuxième injection de 4 centigrammes dans le tissu conjonctif de la face interne des cuisses.

Laissé libre dans le laboratoire, l'animal s'est mis à courir aussi vite qu'il le pouvait, affolé par le moindre bruit et très hyperexcitable. Cependant, il manquait considérablement de solidité dans son train postérieur et tombait à chaque instant.

Cette faiblesse du train postérieur s'est accusée de plus en plus, au point de rendre bientôt la station debout impossible. Le porc est tombé et on n'a pas pu le relever. Resté couché, par terre, il s'est agité encore et s'est mis à fouiller le sol, cherchant à mordre les objets environnants et s'attaquant à un de ses onglons postérieurs qu'il est parvenu à arracher avec les dents.

Nous avons constaté, de plus, la congestion des muqueuses et des téguments, l'hypersecretion salivaire, l'accélération de la respiration et du cœur.

L'animal a été sacrifié avant la fin de l'expérience, mais d'autres essais nous ont appris, que l'injection veineuse d'une dose mortelle d'apomorphine tue les porcs à la suite de grandes crises épileptiformes et d'accès tétaniques, analogues à ceux que l'on voit chez le chien.

IV. L'APOMORPHINE CHEZ LE CHAT

D'après les recherches de Feser et les faits rapportés par Fröhner, les chats sont d'abord moins sensibles à l'action nauséuse de l'apomorphine que les chiens; il leur faut une dose de médicament dix fois supérieure pour déterminer les mêmes effets. Chez eux, les injections hypodermiques de 10 centigrammes déterminent l'agitation, l'hyperexcitabilité, l'effarement et des tentatives de fuite; avec cela une exagération des sécrétions, de la dilatation pupillaire et des mouvements convulsifs. Les doses fortes exagèrent ces symptômes, produisent des mouvements désordonnés, des troubles

moteurs, l'affaiblissement du train postérieur et des convulsions.

Nous n'avons rien observé de plus, par l'injection hypodermique des deux apomorphines chez des chats d'âge et de taille variés ; elles sont surtout excitantes, conduisent aux accès épileptiformes quand elles sont administrées à doses fortes, mais il nous a semblé cependant que la tendance à la paralysie du train postérieur, que nous avons notée aussi, est plus marquée avec l'apomorphine amorphe qu'avec l'apomorphine cristallisée.

Un fait était inconnu et nous l'avons étudié : c'est la conséquence de l'introduction du sel cristallisé et du sel amorphe dans le système veineux.

EXPÉRIENCE LXXIV (28 mars 1895).

Chat adulte, pesant 3 kg. 250 ; assez maniable. Injection, dans la veine jugulaire, de 4 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée.

Presque immédiatement, l'animal s'est mis à se débattre et à s'agiter avec une extrême énergie ; débarrassé des moyens de contention et abandonné à terre, il s'est mis à courir et à exécuter des bonds et des mouvements désordonnés. Il est très hyperexcitable, ne cherche qu'à fuir à l'approche de l'homme et se trouve dans un état d'affolement indescriptible.

Nous le laissons ainsi, ayant simplement intérêt à constater que, dans la veine et mieux que sous la peau, l'apomorphine cristallisée est un excitant énergique pour le chat.

EXPÉRIENCE LXXV (29 mai 1897).

Chat adulte, 4 kg. 500, très sauvage et difficile à maintenir.

Après fixation on lui injecte, dans la jugulaire, 10 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Dès l'introduction des premiers centimètres cubes, l'animal a de brusques mouvements de défense, qui sont d'ailleurs rapidement suivis d'un calme complet et parfait ; on peut détacher et libérer les pattes, débarrasser la tête de la pince et du mors, sans provoquer la plus petite agitation ; le sujet reste étendu sur la table et ne cherche pas à se relever. Cependant il a un peu d'hyperexcitabilité et réagit au choc.

On le met à terre et on constate qu'il est incapable de se tenir debout ; il reste couché sur le ventre, les membres écartés, la tête reposant sur le sol. Cependant, quand on l'excite, on constate que sa sensibilité n'est pas abolie complètement ; il sent les contacts un peu forts, les chocs, les pincements, et pousse des cris si ces explorations sont douloureuses. Par moment il se relève d'un bond et cherche à fuir, mais il est très faible et retombe aussitôt. Cet état a persisté pendant plus d'une heure, et, dans tout ce que nous avons vu, la dépression nerveuse et la tendance à la narcose complète ont prédominé.

En résumé, tandis que, *même par la voie veineuse*, le chlorhydrate de morphine est toujours un excitant pour le chat, l'apomorphine amorphe, injectée dans la jugulaire, est un dépressif nervin puissant et presque un narcotique des animaux de cette espèce.

V. L'APOMORPHINE CHEZ LES ANIMAUX DE L'ESPÈCE

CAPRINE

En dehors de nos propres recherches, nous n'avons pas trouvé d'expériences faites avec l'apomorphine, sur

les chèvres; nous décrirons donc quelques-uns de nos essais.

EXPÉRIENCE LXXVI (29 juillet 1892).

Chèvre adulte, 35 kilogrammes. Injection hypodermique de 50 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine. Les premiers effets sont accusés du côté des mâchoires, qui se mettent à se mouvoir; l'animal mâchonne, grince des dents et cherche à mordiller tout ce qu'on lui présente. En même temps, la tête est agitée et ne reste pas en place.

Nous notons bientôt après, l'hypersécrétion salivaire, le resserrement pupillaire et l'exagération des effets stimulants du début. Les mouvements sont ou paraissent gênés, raides mais ils ne cessent pas. Notre chèvre mordille toujours, s'attaque à tout ce qu'elle peut saisir. Cet état persiste pendant trois ou quatre heures et tout rentre dans l'ordre.

EXPÉRIENCE LXXVII (29 juillet 1892).

Chèvre un peu âgée, maigre et en assez mauvais état, pesant 29 kilogrammes. Injection veineuse de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée, pendant l'inscription d'un tracé de la respiration, du pouls et de la pression.

Dès les premiers centimètres cubes, on a vu l'hypersalivation, les mouvements continuels des mâchoires, le besoin de mordre avec agitation; excitation motrice permanente, augmentée par le renforcement des doses et aboutissant à des crises épileptiformes analogues à celles que nous avons décrites chez le chien.

Pendant ce temps, on note, sur le tracé: l'accélération du pouls, l'hypertension artérielle et les irrégularités respiratoires.

Lorsque la chèvre est mise à terre, après avoir reçu dans la

veine, 1 gramme de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, elle est comme ivre, elle se tient difficilement debout, chancelle, a une démarche raide, mais ne mordille plus. Les effets d'excitation persistent toujours et se traduisent par des mouvements de manège. Le lendemain, la bête est rétablie.

EXPÉRIENCE LXXVIII (17 mai 1897).

A. Jeune chevreau de 8 kilogrammes. Injection hypodermique de 4 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Après cinq à six minutes, mouvements des mâchoires, hypersalivation, agitation, frayeur et besoin de fuir; le petit animal est constamment en mouvement, mais il n'a pas de faiblesse du train postérieur. Quarante-cinq minutes après, on fait une nouvelle injection de 20 centigrammes du même médicament, dans le tissu conjonctif toujours; on exagère ainsi considérablement les symptômes précédents, mais on note de plus une tendance à la gêne motrice et à l'affaiblissement du train postérieur.

B. Chevreau de 7 kilogrammes. Injection veineuse de 10 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Après un peu d'agitation au début, on voit presque immédiatement survenir une grande dépression nerveuse; le petit animal est comme narcotisé, sans réveil bien accusé du péristaltisme comme on le voit chez le chien. Mis à terre, il est incapable de se tenir debout; il reste couché sur le ventre, sans force et sans énergie, pendant plus de trente minutes; après quoi, apparaissent les mordillements. Bien que titubant et fort peu solide, le petit animal se redresse très excité, peureux, craintif, comme à la suite de l'injection hypodermique, ou de l'emploi de l'apomorphine cristallisée.

C. L'expérience précédente avec le sel amorphe, est renouvelée sur un autre animal, dans des conditions identiques, et donne des résultats absolument semblables.

PÉRIENCE LXXIX (1^{er} juin 1897).

A. Jeune chevreau de 8 kg. 800. A l'aide du procédé que nous employons pour la détermination des équivalents toxiques, nous procédons à une injection veineuse lente, d'une solution de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé à 2 pour 100. Les six premiers centimètres cubes ne produisent rien de particulier, mais après, apparaissent des mouvements convulsifs, des contractions musculaires avec tremblements généraux. L'animal s'agite et se débat violemment. Il mordille et cherche à atteindre les objets environnants; ses mâchoires sont constamment en mouvement, la salive afflue dans la bouche et la rend mousseuse. Les doses se renforçant progressivement, l'agitation persiste en s'aggravant et s'accompagne par moments de crises plus violentes.

Enfin, après avoir été constamment agité, aux approches de la mort, l'animal paraît déprimé et sa respiration s'arrête après l'injection de 60 centimètres cubes. Il a reçu 1 gr. 20 d'apomorphine cristallisée, soit 135 milligrammes par kilogramme.

B. On répète l'essai précédent, sur un chevreau de 10 kilogrammes, avec le chlorhydrate d'apomorphine amorphe, en solution à 2 pour 100.

Les premiers centimètres cubes produisent un peu d'agitation, mais, très promptement, le calme survient pour se continuer jusqu'à la fin. L'animal est comme narcotisé, voire même anesthésié. Il reste étendu sur la table sans la moindre défense; on peut lui supprimer tout appareil de contention et continuer l'essai sans difficulté, car il ne sent même pas les chocs, les pincements, les incisions ou opérations douloureuses qu'on peut lui faire et qui ne l'impressionnent pas le moins du monde. Cependant la cornée est encore sensible. Il n'y a pas de mâchonnement, pas de mordillement, pas d'hypersécrétion salivaire; l'action dépressive est complète, aussi belle, sinon plus belle que chez le chien. La respiration est profonde, lente, régulière, comme chez le sujet qui dort; le pouls est petit et filant.

Lorsqu'on atteint les doses toxiques, la respiration devient irrégulière, courte et difficile; les mouvements, surtout diaphragmatiques, deviennent discordants et s'arrêtent enfin après l'injection de 82 centimètres cubes.

Notre animal a reçu 1 gr. 64 d'apomorphine amorphe, soit 164 milligrammes par kilogramme.

Ces expériences nous apprennent que les manifestations générales que déterminent les sels d'apomorphine, quand on les injecte dans le tissu conjonctif des animaux de l'espèce caprine, sont semblables à celles que nous avons vues et décrites chez les solipèdes et chez le bœuf, mais, de plus, comme chez le chien et chez le chat, nous avons, entre les sels amorphes et les sels cristallisés, une différence bien tranchée, qui n'est évidente et facile à étudier qu'à la suite des injections veineuses.

Les sels cristallisés sont toujours et constamment excitants, tandis que les sels amorphes, introduits dans une veine, sont déprimants, narcotiques et anesthésiques, réalisant ainsi, chez les caprins, ce que la morphine elle-même ne fait jamais.

Par les résultats de l'expérience LXXIX, nous constatons que, comme chez le lapin, mais contrairement à ce qui se passe chez le chien, l'apomorphine cristallisée est plus toxique pour les chèvres que l'apomorphine amorphe; d'ailleurs, la résistance de ces animaux à l'empoisonnement par les deux sels est plus grande que dans les autres espèces.

L'apomorphine chez le lapin, le cobaye et le rat. — Il nous semble bien inutile d'entrer dans le dé-

tail des essais que nous avons faits chez ces animaux, car, à peu de différence près, ils nous ont donné des résultats assez identiques à ceux que nous venons de décrire. — Les injections hypodermiques des sels cristallisés comme des sels amorphes produisent encore, comme effets dominants, les mordillements ; le besoin de mordre étant peut-être plus aigü et plus irrésistible que dans les autres espèces ; l'hypersécrétion salivaire, l'agitation, l'hyperexcitabilité avec besoin de courir, effarement, etc. — C'est aussi ce que nous avons noté chez le hérisson qui, dans sa façon de réagir à l'apomorphine, rappelle le cochon d'Inde.

Quant aux conséquences de l'introduction veineuse, chez le lapin, elles ont été décrites à propos de la détermination des coefficients toxiques.

L'apomorphine chez la poule, le canard, le moineau et le pigeon. — Comme les animaux précédents, la poule présente des symptômes d'excitation du côté des sensations digestives ; sous l'influence de l'apomorphine, elle se met à picoter, avec insistance, le sol, les murs, les corps environnants, sans s'arrêter un instant, y mettant un acharnement d'autant plus grand que la dose est plus forte. Elle est en même temps très excitée et très excitable. Dans deux de nos expériences, nous avons vu une poule apomorphinisée, rejeter en plusieurs fois par le bec, en secouant fortement la tête, des mucosités épaisses.

Chez le pigeon l'apomorphine se comporte comme chez la poule.

Quant au canard, il ne nous a jamais montré de

régurgitation, mais les doses de 2 à 4 centigrammes produisent chez lui une vive excitation et, encore, des mouvements des mâchoires, qui se manifestent sous la forme de clapotements analogues à ceux qu'exécutent tous ces animaux quand ils barbotent dans la vase.

Le moineau apomorphinisé a des régurgitations, il est excité et meurt dans un spasme convulsif, quand la dose est un peu forte.

En résumé, dans toutes les manifestations qui viennent d'être décrites dominent les effets d'excitation, se traduisant par l'agitation, l'inquiétude, la frayeur, le besoin de courir, etc., et, du côté de l'appareil digestif, par ce signe général d'excitation des centres masticateurs qui fait que les animaux lèchent, saisissent, mordent et déchirent les objets qu'ils peuvent saisir ou qu'on leur présente. Nous avons toujours vu ce symptôme et y reviendrons quand, plus spécialement, nous étudierons les effets de l'apomorphine sur le système nerveux.

DEUXIÈME PARTIE

MODIFICATIONS ORGANIQUES ET FONCTIONNELLES PRODUITES PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

CHAPITRE PREMIER

ÉTAT NAUSÉUX ET VOMISSEMENTS PROVOQUÉS PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

I

Au nombre des premières manifestations consécutives à l'administration de la morphine, figurent l'état nauséux et le vomissement, symptômes qui constituent essentiellement la caractéristique pharmacodynamique de l'apomorphine.

Ces deux alcaloïdes, introduits sous la peau, peuvent donc faire vomir ; l'un souvent, l'autre toujours.

D'ailleurs pour Trousseau et Bonnet, l'état nauséux ferait rarement défaut chez les sujets de l'espèce humaine soumis à l'action de la morphine. Quant aux

vomissements, ils sont beaucoup moins fréquents et s'observent le plus souvent chez les femmes, surtout chez les femmes nerveuses, que chez les hommes. Ils sont également plus fréquents chez les individus nerveux, impressionnables et affaiblis. On les observerait en moyenne dans les deux tiers des cas.

Parmi les mammifères domestiques, les chiens et les chats sont les seuls chez lesquels nous ayons vu la morphine produire le vomissement.

La phase nauséuse ne paraît même pas exister chez les sujets des autres espèces ; pas même chez le porc, qui cependant pourrait non seulement éprouver la nausée mais encore vomir. Nous avons vu d'ailleurs plus haut que ce dernier animal résiste aussi à l'action vomitive de l'apomorphine ; ces centres nauséux ne sont pas plus impressionnables à l'action dominante de ce médicament qu'au contact de l'alcaloïde d'où il dérive directement. Observation intéressante à noter en passant.

Cependant, même chez le chat et chez le chien, les vomissements morphiniques ne sont pas la règle ; ils ne s'observent pas toutes les fois qu'on administre la morphine, et, chez le chat, ils sont d'ailleurs plus rares que chez le chien.

Nous avons cherché à voir approximativement dans quelle proportion, chez ces animaux, le vomissement peut s'observer et nous avons trouvé les éléments de ces moyennes dans les nombreuses morphinisations que nous avons faites, soit pour étudier les vomissements, soit pour étudier les autres effets du médicament, soit pour préparer l'anesthésie des sujets destinés

aux vivisections. Nous sommes ainsi arrivé à établir que 60 pour 100 des chiens morphinisés vomissent avant de s'endormir, tandis que 37 pour 100 seulement des chats présentent ce symptôme.

Voilà encore des différences que nous soulignons spécialement, non pas qu'elles soient surprenantes et bien nouvelles, mais parce que, plus loin, elles nous serviront.

La résistance plus grande des félins à certaines actions nauséuses est connue et notamment il a été déjà dit, que les chats vomissent encore beaucoup moins facilement que les chiens à la suite de l'administration de l'apomorphine.

Dans la série des animaux que nous avons pu soumettre à son action, l'apomorphine elle-même, médicamenteusement vomitif par excellence, ne produit donc pas toujours le vomissement.

Le chien et le chat sont ceux chez lesquels l'action vomitive est la plus nette.

Après David, nous avons vu le pigeon avoir des régurgitations; ces régurgitations s'observent aussi, mais d'une façon assez irrégulière et inconstante, chez la poule, le moineau et la grenouille.

Le canard ne nous les a jamais présentées.

On pouvait prévoir que, chez le cheval, l'âne et le mulet, l'apomorphine ne serait pas un vomitif; quelques auteurs allemands l'ont constaté; nous l'avons nous-même vérifié en remarquant de plus que la nausée fait également défaut.

Pendant longtemps on a cru que le porc était sensible aux effets nauséux de l'apomorphine; on fixait

même les doses de médicament à injecter dans le tissu conjonctif de cet animal. Or, depuis les recherches de Edelmann, Feser, on sait que les porcins résistent à l'action vomitive de l'apomorphine et nous-même, dans les expériences ci-devant décrites, nous avons toujours obtenu les mêmes résultats négatifs.

Feser prétend avoir vu un bœuf vomir à la suite d'une injection d'apomorphine, mais c'est une constatation qui n'a pas été vérifiée.

Nous avons vu que ni la chèvre, ni le mouton n'ont de nausées apomorphiniques, et on a depuis longtemps constaté qu'il en est de même chez le lapin, chez le cobaye et chez le rat.

Ayant eu un jour deux hérissons à notre disposition, nous avons essayé de leur injecter, à dose progressive, du chlorhydrate d'apomorphine et nous n'avons pas obtenu de vomissements non plus.

Ce que nous disons là se trouve dans les expériences que nous avons rapportées, dans la première partie de ce travail; mais, parlant spécialement du vomissement, il n'était pas inutile de le rappeler.

Relativement à l'apomorphine, les faits précédents peuvent être résumés dans les deux tableaux suivants :

Animaux chez lesquels l'apomorphine produit la nausée, le vomissement ou la régurgitation.	Chien
	Chat
	Poule
	Pigeon
	Moineau
	Grenouille

Animaux chez lesquels l'apomorphine ne produit ni vomissement, ni manifestations nauséuses apparentes.

Cheval
Ane
Mulet
Bœuf
Porc
Chèvre
Mouton
Lapin
Cobaye
Rat
Hérisson
Canard

Nous allons donc naturellement nous en tenir aux espèces qui vomissent et, prenant ce vomissement en particulier, l'étudier dans ses manifestations et modifications les plus intéressantes, en nous arrêtant aux principaux troubles fonctionnels qui peuvent l'accompagner.

Nous nous occuperons d'abord de son mécanisme.

II. MÉCANISME DU VOMISSEMENT PRODUIT PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

Les explications qui ont été invoquées, pour faire comprendre le mécanisme suivant lequel la morphine et l'apomorphine produisent la nausée et le vomissement, ont varié beaucoup et, encore aujourd'hui, quand on consulte les classiques, on ne trouve pas de données bien positives à ce sujet, surtout en ce qui concerne la morphine. — Pour l'apomorphine on est

beaucoup mieux fixé et il ne paraît plus y avoir de discussion.

Pierce a émis l'idée que la morphine produisait le vomissement par suite de sa transformation intra-organique en *apomorphine*; mais cette explication n'est qu'une hypothèse, elle ne vaut pas mieux que celle qui consiste à dire que, dans le milieu intérieur, l'*apomorphine* elle-même peut redevenir *morphine*. Elle n'a d'ailleurs pas trouvé beaucoup d'adhérents, et Nothnagel et Rossbach notamment n'y croient pas. Nous avouons pour notre part, ne pas comprendre comment, dans l'organisme, la morphine pourrait trouver des conditions suffisantes à sa transformation spontanée en *apomorphine*.

Chimiquement, cette explication a donc été déjà démentie.

Nous n'y reviendrons pas et nous nous débarrasserons immédiatement d'un autre argument qui se rapproche du précédent et qui pourrait peut-être lui donner un semblant de valeur, si toutefois il était vrai.

On a prétendu en effet que les solutions anciennes de morphine étaient plus vomitives que les solutions fraîches, soit parce qu'elles contenaient déjà une faible proportion d'*apomorphine*, soit parce que, plus facilement que les autres, elles étaient capables de se transformer en cette substance dans l'organisme.

Or, nous avons essayé comparativement chez le chien, des solutions fraîches et des solutions anciennes de chlorhydrate de morphine, quelques unes de ces dernières ayant plus de deux ans de préparation, et nous n'avons jamais remarqué qu'il y ait la moindre

différence appréciable dans la fréquence des vomissements produits par les unes ou par les autres.

On a invoqué encore un trouble de la digestion gastrique et l'irritation mécanique de la muqueuse de l'estomac, au contact des aliments non digérés et jouant le rôle de corps étrangers.

L'origine de cette explication doit se trouver probablement dans les expériences de Cl. Bernard, sur le pigeon.

On se souvient en effet que Bernard, ayant injecté une dissolution de chlorhydrate de morphine dans le jabot de plusieurs animaux qui venaient de faire un repas copieux, avait observé l'arrêt complet de la digestion pendant plusieurs jours.

Mais il faut remarquer immédiatement que les conditions dans lesquelles on observe le vomissement, peu de temps après une injection hypodermique de morphine, chez le chien par exemple, n'ont aucun rapport avec celles des pigeons mis en expérience par Cl. Bernard.

Si ces dernières peuvent expliquer les troubles digestifs lointains qui dépendent du tarissement des sécrétions et de l'arrêt de l'activité des viscères, elles n'ont aucune relation avec les vomissements qui surviennent au début, quelques minutes après l'injection hypodermique et avant l'apparition des manifestations hypnotiques.

Une autre explication a été cherchée, dans une excitation des nerfs sensibles de l'estomac par la morphine, probablement à la suite de l'élimination du médicament par ces voies. On a même admis que cette excita-

tion primitive peut être suivie de la paralysie des mêmes conducteurs nerveux, d'où la disparition des douleurs gastriques et la cessation des vomissements.

En somme, dans cette explication, on paraît croire que la morphine fait vomir par action réflexe, à la façon de l'émétine par exemple.

C'est l'opinion à laquelle se rattachent la plupart des classiques et des auteurs qui ont traité de la morphine.

Nous réservant d'en fournir plus loin la démonstration, nous pensons que ce mécanisme ne saurait à lui seul suffire pour justifier les effets nauséux d'un médicament qui, d'une façon générale, se présente plutôt comme un *central* que comme un *périphérique*.

Il y a d'ailleurs longtemps que Trousseau et Bonnet ont démontré que la voie d'administration n'est pas sans influence sur l'action nauséuse de la morphine et que, si les vomissements sont rapides par la voie endermique, ils sont au contraire tardifs par la voie gastrique; ce qui, au premier abord, n'est pas favorable à l'origine périphérique de ces vomissements.

Enfin, une dernière explication qui, jusqu'à présent, ne paraît pas avoir eu la prépondérance sur les autres, attribue à une action directe de la morphine sur les centres nauséux les effets vomitifs qu'elle provoque dans les premières phases de son action.

Telles sont les principales explications qui ont été fournies et parmi lesquelles nous aurons à faire un choix, après avoir rappelé ce qui a été dit dans le même sens à propos de l'apomorphine.

Le mécanisme du vomissement de l'apomorphine n'est plus discutable aujourd'hui; tout le monde est

d'accord pour classer ce médicament dans la catégorie des vomitifs centraux et en faire même le type des agents de ce groupe. Son action directe sur les centres nauséeux bulbaires ne peut plus être mise en doute et ressort des seuls arguments suivants :

1° La section des deux pneumogastriques n'a aucune influence sur les effets de l'apomorphine ; les vomissements se produisent aussi vite et aussi nombreux que lorsque ces nerfs sont intacts.

2° L'action vomitive se fait attendre beaucoup plus longtemps, après introduction du sel d'apomorphine dans l'estomac, qu'après son injection dans le tissu conjonctif sous-cutané.

Cette dernière observation, notamment, est en opposition avec l'opinion soutenue autrefois par Quehl et Bordier qui se rattachaient directement à la théorie de l'action directe de l'apomorphine sur l'estomac.

Bordier déclare formellement que l'apomorphine, comme les autres émétiques, provoque le vomissement par la voie réflexe ; pour lui, le point de départ est l'excitation produite par le médicament sur la muqueuse gastrique et il l'exprime en ces termes : « Admettre, comme cela a été dit, que l'apomorphine excite directement le centre vomitif est une hypothèse qui demanderait pour le moins quelques notions sur le centre vomitif », et il complète sa théorie en disant que les molécules d'apomorphine, sécrétées par les glandes gastriques, après avoir traversé l'organisme où elles ont été introduites par injection hypodermique, ont avec la muqueuse « un contact plus intime,

plus moléculaire, qui explique que de petites doses agissent mieux que de fortes doses ».

Tout cela est bien obscur, comme justification d'une théorie que l'auteur a été presque seul à défendre. Il est vrai cependant qu'elle aurait pu trouver un argument dans une expérience de Max Quehl qui, de tous les expérimentateurs, a été le seul à observer la suspension de l'action vomitive apomorphinique par la section des vagues.

David, Vulpian, Chouppe et d'autres ont constamment obtenu des résultats contraires et il est facile de vérifier que la section des deux pneumogastriques, chez le chien, n'apporte aucun obstacle à l'action vomitive de l'apomorphine: que le médicament soit introduit dans l'estomac ou injecté sous la peau.

Donc, plus de discussion possible: les sels d'apomorphine n'exercent pas une action centripète par la voie des extrémités périphériques des pneumogastriques, ils agissent bien, comme nous le disions plus haut, par excitation directe des centres vomitifs bulbaires.

Eh bien, la morphine elle-même ne procède pas autrement; c'est aussi un nauséeux et un vomitif central; comme l'apomorphine, elle excite directement les centres vomitifs situés dans le bulbe et ne produit pas le vomissement d'une autre façon.

Il y a entre ces deux bases, qui dérivent l'une de l'autre, des liens de parenté nombreux et étroits, évidents et logiques, que jusqu'à présent on n'a pas assez fait ressortir et qui, dans ce cas particulier, sont très apparents.

La modification chimique éprouvée par la morphine,

pour passer à l'état d'apomorphine, a simplement exalté ses propriétés vomitives que l'on trouve alors au maximum dans les effets de cette dernière. C'est donc une exaltation pure d'une propriété préexistante, dont la nature, les caractères, le mode de manifestation ne doivent pas varier.

La morphine a des effets vomitifs incertains et inconstants ; sa déshydratation et sa transformation en apomorphine changent partiellement ses affinités électives et font prédominer les actions nauséuses en en atténuant d'autres.

Il ne nous reste qu'à fournir la preuve de ce que nous admettons définitivement, en apportant des faits expérimentaux contraires à toute autre explication et justificatifs de la comparaison et de la théorie que nous soutenons.

Tout cela se trouvera dans l'exposé que nous allons faire des influences capables de modifier le vomissement de la morphine et de l'apomorphine.

III. INFLUENCE DE L'ÉTAT DE VACUITÉ OU DE PLÉNITUDE DE L'ESTOMAC SUR LES VOMISSEMENTS MORPHINIQUES ET APOMORPHINIQUES

Pour la morphine, en particulier, cette étude répond à l'explication qui rattacherait ses vomissements à un trouble de la digestion gastrique, à l'irritation mécanique de la muqueuse stomacale au contact des aliments non digérés et jouant le rôle de corps étrangers.

D'une façon générale, l'état de vacuité ou de plénitude de l'estomac nous a paru avoir une influence tout à fait secondaire sur la production même du vomissement morphinique.

Un seul fait est incontestable, c'est que, *comme pour l'apomorphine d'ailleurs*, quand l'estomac est plein d'aliments les vomissements sont plus faciles et moins pénibles que dans les conditions inverses; mais en réalité, ce n'est pas parce qu'un sujet a mangé ou qu'il est à jeun que la morphine le fera vomir. La cause première du rejet des matières contenues dans l'estomac se trouve ailleurs.

A part les nombreux faits d'observation qui nous l'ont appris, voici deux essais spéciaux qui ne laissent aucun doute à cet égard.

EXPÉRIENCE LXXX (4 août 1890).

Dans le but de nous renseigner sur l'influence que peut avoir l'état de l'estomac sur la production des vomissements chez les chiens morphinisés, nous avons fait mettre deux de ces animaux à une diète complète, pendant deux jours, tandis que deux autres chiens recevaient une alimentation copieuse.

Au moment de commencer l'expérience, ces derniers ont encore mangé une forte ration de soupe et de viande, de telle sorte que leur estomac était en pleine activité, lorsque je leur ai injecté dans le tissu conjonctif, une solution de chlorhydrate de morphine, à raison de 1 centigramme par kilogramme.

Une semblable injection était faite à la même dose aux deux chiens à jeun.

Les effets de la morphine se sont manifestés très normalement

mais un animal seul a présenté quelques vomissements, et il s'agissait d'un des animaux à jeun.

On ne peut prétendre qu'une expérience faite dans de semblables conditions ait une portée telle, qu'on puisse la considérer comme rigoureuse ; les résultats qu'elle exprime n'ont rien de mathématique, et il aurait pu parfaitement arriver, comme cela se voit du reste fréquemment avec la dose de 1 centigramme par kilogramme, qu'aucun chien ne vomît.

Mais nous l'avons choisie et rapportée de préférence à d'autres, parce que précisément, dans ce cas-là, c'est un chien à jeun qui a vomi, alors que les autres n'ont rien présenté.

Il suffit de constater que la plénitude de l'estomac ne peut être considérée comme ayant une influence prépondérante sur le vomissement morphinique, et c'est tout ce que nous voulons démontrer.

En voici une autre preuve :

EXPÉRIENCE LXXXI (5 août 1890).

L'administration de la morphine par la voie rectale est particulièrement favorable à la production des vomissements que détermine parfois cet alcaloïde. C'est ce qui nous a engagé à reprendre les essais précédents en augmentant les chances que l'on peut avoir d'obtenir la nausée.

Un chien, à la diète complète depuis deux jours, est mis comparativement en expérience avec un autre auquel on vient de faire prendre un très copieux repas de viande.

A chacun de ces animaux, on injecte dans le rectum une solu-

tion à 4 pour 100 de chlorhydrate d'apomorphine, à raison de 1 centigramme par kilogramme.

Quatre minutes après, le chien *à jeun* vomit, en plusieurs fois, du mucus stomacal fortement chargé de bile et il est suivi de très près par son congénère, qui vide son estomac de la totalité des aliments qu'il a absorbés.

La production du vomissement morphinique est donc complètement indépendante de l'état de l'estomac, car on voit des chiens à jeun qui vomissent, comme on en voit qui ont l'estomac plein et qui vomissent encore.

L'irrégularité, qui est la caractéristique essentielle de ces rapports entre l'état de l'estomac et la nausée, s'oppose donc absolument à ce qu'on recherche une explication ou une influence de ce côté.

IV. INFLUENCE DE L'EXCITATION PÉRIPHÉRIQUE SUR LES VOIES SENSITIVES STOMACALES

Critiquant les résultats de David et des autres auteurs qui démontraient que la section des deux vagues n'empêche pas le vomissement apomorphinique, Bordier disait :

« Le scepticisme est permis devant l'affirmation d'une contraction de l'estomac sans le concours des pneumogastriques.

« D'ailleurs, même après la section du pneumogastrique, l'estomac se trouve encore, pour un temps suffisant, en rapport avec les centres, par l'intermédiaire du sympathique. »

C'est pour répondre à cette objection que nous avons fait les expériences suivantes, qui nous paraissent aussi concluantes que possible :

EXPÉRIENCE LXXXII (5 août 1891).

Chien de 10 kilogrammes, en excellent état. Après immobilisation sur le dos, nous pratiquons une incision longitudinale sur la ligne blanche, en arrière de l'appendice xiphoïde. L'estomac est attiré au dehors, et deux fortes ligatures, comprenant les vaisseaux et les ligaments détachés, sont placées l'une au cardia, l'autre au pylore.

L'organe ainsi limité, on l'enlève et on referme la cavité abdominale.

L'opération est très rapidement faite, mais elle produit cependant un choc très apparent. On laisse le sujet se remettre un peu, pendant quarante-cinq minutes environ, après quoi on lui injecte sous la peau une solution de chlorhydrate de morphine (5 milligrammes par kilogramme).

Douze minutes après, surviennent des nausées et deux efforts de vomissement rapprochés mais peu énergiques.

Le sujet est sacrifié.

EXPÉRIENCE LXXXIII (6 août 1890).

Sans aucune préparation ni aucune anesthésie, un chien de petite taille est fixé sur la table, et, par une incision longitudinale en arrière de l'appendice xiphoïde, on lui résèque complètement l'estomac, abouchant solidement le cardia avec le pylore.

La cavité abdominale étant refermée soigneusement, l'animal est mis à terre.

Une heure après environ, on lui injecte, dans le tissu conjonctif, une solution de chlorhydrate de morphine (5 milligrammes par kilogramme). Neuf minutes après, la salive apparaît dans

la bouche, et presque aussitôt surviennent des nausées et des efforts de vomissement.

EXPÉRIENCE LXXXIV (8 mai 1897).

Chienne boule, 19 kilogrammes, fixée et immobilisée sur la table.

Par une incision sur la ligne blanche, et aussi rapidement que possible, on pratique l'ablation totale de l'estomac. L'extrémité de l'œsophage et le duodénum sont simplement liés. Après fermeture de l'abdomen, on injecte, sous la peau, 4 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Les vomissements ne se sont montrés qu'après dix minutes et se sont produits sans grands efforts. La bête est constamment restée couchée, paraissant très déprimée par le choc opératoire, auquel nous attribuons d'ailleurs le retard apporté à l'apparition des efforts expulsifs.

La constatation faite, la chienne a été sacrifiée immédiatement.

EXPÉRIENCE LXXXV (8 mai 1897).

Petit roquet, 6 kilogrammes, très âgé; atteint d'emphysème pulmonaire. En moins de trois minutes, l'ablation de son estomac est faite par la ligne blanche, et avec simple ligature des extrémités œsophagiennes et duodénales.

L'incision abdominale suturée, le chien, mis à terre, refuse de se tenir debout. On lui injecte 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, sous la peau.

Pendant les quinze minutes suivantes, rien d'apparent, le choc paraît avoir émoussé l'impressionnabilité des centres; mais, après ce temps, la nausée s'annonce par des mâchonnements et des déglutitions, et les efforts de vomissement se succèdent à intervalles irréguliers; ils se répètent plus de dix fois en l'espace de trente-cinq minutes et sont chaque fois très énergiques.

Le sujet est sacrifié.

Ces expériences éliminent complètement l'influence réflexe pure, et en particulier l'influence de l'estomac et des irritations qui en partent dans la production des vomissements morphinique et apomorphinique. Elles donnent pleine satisfaction au doute émis par Bordier et démontrent que cet auteur avait tort d'être sceptique vis-à-vis de la possibilité des efforts de vomissement après la section des vagues.

Nous avons du reste répété nous-même ces derniers essais. pour l'apomorphine; réédition de ceux de David, Vulpian, Chouppe, etc.

EXPÉRIENCE LXXXVI (9 mai 1892).

Il s'agit d'une simple vérification d'un fait bien connu.

Chien boule : Après trachéotomie préalable, on pratique la section des deux cordons vago-sympathiques, au milieu du cou.

Par la voie hypodermique, on injecte ensuite 4 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine.

Moins de deux minutes après, apparition manifeste de l'état nauséeux, suivi promptement de vomissements répétés mais peu abondants, alors même qu'auparavant l'animal avait mangé beaucoup.

Ces vomissements sont très pénibles; ils semblent difficiles et exigent de violents efforts des puissances respiratoires et des muscles abdominaux, ce qui peut provenir, en grande partie de l'ouverture de la trachée.

Malgré cela, ils se répètent plusieurs fois et pendant assez longtemps, avec les mêmes caractères.

Par conséquent si la vagotomie double rend difficiles les vomissements apomorphiniques, elle ne les rend

pas impossibles et nous sommes heureux d'avoir vu nous-même un fait que des expérimentateurs comme Prévost, David, Vulpian et Chouppe avaient couvert de leur autorité.

Pour la morphine, il en est de même et voilà, exactement calquée sur la précédente, la démonstration que nous en avons fournie.

EXPÉRIENCE LXXXVII (6 août 1890).

Après avoir pratiqué une trachéotomie préalable, afin d'éviter la gêne respiratoire, nous sectionnons, à droite et à gauche, les pneumogastriques à deux chiens.

Cela fait, nous injectons dans le tissu conjonctif de ces animaux une dose faible de chlorhydrate de morphine, un peu moins de 5 milligrammes par kilogramme.

Tous les deux ont la nausée, suivie de vomissements qui paraissent très pénibles et se répètent plusieurs fois.

Il est vrai de dire que l'expérience ne réussit pas constamment et que, de même que les chiens normaux, les sujets vagotomisés ne vomissent pas toujours après l'injection de morphine. Nous avons eu des succès, mais, dans le cas présent, il suffit que le vomissement morphinique ait été observé une fois ou deux, après vagotomie double, pour que l'influence des pneumogastriques et de la transmission centripète d'une action périphérique puisse être considérée comme parfaitement négligeable.

V. INFLUENCE DES DOSES DE MORPHINE ET D'APOMORPHINE SUR LE VOMISSEMENT

Choupepe¹ a eu raison de dire que les doses massives de morphine sont moins vomitives que les doses faibles, car de notre côté nous avons parfaitement constaté aussi, en expérimentant chez le chien, que l'emploi des solutions diluées à doses faibles détermine plus souvent le vomissement que l'emploi des solutions concentrées à doses fortes.

D'une façon absolue, ce n'est peut-être pas aussi vrai que pour l'apomorphine, mais il est cependant exact de prétendre que la fréquence et la durée de l'action vomitive de la morphine sont presque en raison inverse de la quantité de médicament injectée.

Et d'abord, il est très exceptionnel de voir vomir les chiens à la suite d'une injection intra-veineuse de morphine, qui introduit le médicament très rapidement et en masse dans l'organisme ; tandis qu'il est plus fréquent de voir des vomissements, lorsque l'absorption, se faisant plus lentement, donne l'équivalence de l'administration d'une faible dose.

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, nous avons remarqué que, toutes choses étant égales d'ailleurs, l'introduction de la morphine par la voie rectale est plus fréquemment suivie de manifestations vomitives que l'injection hypodermique.

¹ *Société de biologie*, p. 78, 1876.

Sans rien pouvoir donner de rigoureusement précis à cet égard, et d'après les essais que nous avons faits chez le chien, on peut conclure que les doses fortes de morphine, administrées par une voie qui absorbe rapidement ne sont pas vomitives.

C'est, comme nous le verrons, absolument en rapport avec ce que l'on observe avec l'apomorphine qui détermine des vomissements d'autant moins nombreux et prolongés que la proportion injectée est plus élevée.

En effet, en vertu du principe bien connu des actions contraires, le médicament nervin qui, à faible dose, est simplement excitant des centres sur lesquels il fait élection, devient paralysant de ces mêmes centres lorsqu'il arrive en masse à leur contact.

La morphine suit donc la loi de la plupart des modérateurs et des dépressifs nervins, qui excitent passagèrement avant de narcotiser. Elle a, sur les centres nauséeux, une électivité certaine qui la porte sur eux, et là, comme sur les autres parties des centres encéphalo-bulbo-médullaires, elle stimule avant de narcotiser; mais il peut se faire aussi que, arrivant en masse ou agissant sur des centres doués d'une impressionnabilité spéciale, elle narcotise d'emblée.

Dans ce dernier cas les vomissements ne s'observent pas.

La transformation de la morphine en apomorphine atténue ses propriétés paralysantes et narcotiques en exagérant les actions excitantes et convulsivantes qu'elle possède; c'est ce qui de l'apomorphine fait un vomitif sûr, parce que la dominante pour elle est l'excitation.

Cependant, même avec l'apomorphine, la question

de doses a une importance indéniable, car, bien qu'essentiellement stimulant, ce médicament n'échappe pas au principe des actions contraires et peut, comme la morphine, paralyser les centres qu'il excite habituellement.

Injectée à hautes doses l'apomorphine n'est plus vomitive.

C'est un fait absolument exact, que nous avons vérifié nombre de fois et que nous inscrivons ici comme un principe absolu.

Il n'a pas toujours été accepté ainsi, et, quand les auteurs se sont intéressés à l'influence des doses sur le vomissement apomorphinique, ils ne se sont point entendus.

Pour les uns, c'étaient les doses fortes qui empêchaient ou retardaient les vomissements ; pour les autres, c'étaient les doses faibles.

Quelques citations confirmeront la réalité de ces divergences.

Max Quehl affirme que les doses fortes de chlorhydrate d'apomorphine (9 à 36 centigrammes), en injections hypodermiques, n'ont plus d'effet émétique, mais qu'elles deviennent narcotiques. Nous avons tout lieu de croire, d'abord, que Max Quehl opérait sur des sujets de petite taille ; ensuite qu'il se servait d'un sel d'apomorphine amorphe, dont les effets narcotiques nous sont bien connus.

Chouppe et Hartnack prétendent que les fortes doses ne paralysent pas le centre vomitif, comme on l'a soutenu ; pour eux, elles provoquent toujours le vomissement, mais il y a cependant des différences : les vomis-

sements dus aux doses élevées sont moins nombreux, moins abondants, moins prolongés qu'avec les doses moyennes.

Cette différence elle-même n'est pas admise par tous, aussi Chouppe demande-t-il sur ce point de nouvelles expériences.

Ces expériences nous les avons faites, mais avant d'y revenir, nous devons dire que Chouppe et Hartnack ont bien vu ce qu'ils ont avancé ; leur affirmation répond à ce que l'on observe généralement à la suite de l'injection hypodermique de doses même élevées de chlorhydrate d'apomorphine cristallisée.

Dabadie est de ceux qui admettent la paralysie du centre vomitif par les fortes doses, tandis que les doses moyennes réalisent entre ses mains le maximum utile.

Hayem¹ écrit que les doses fortes ne déterminent pas de vomissements, de même d'ailleurs que les doses trop faibles qui occasionnent seulement des nausées très persistantes.

Dabadie avait raison, mais l'opinion du professeur Hayem, sans indication des conditions d'administration, est trop absolue.

Quant à Routy, il constate expérimentalement que les doses de 2 à 10 ou 20 centigrammes, chez le chien, donnent toujours des vomissements rapides et nombreux. Les essais de Siebert concluent dans le même sens.

Chez l'homme, David et Revilliod constatent que les doses de 3 à 4 milligrammes provoquent cinq à six vomissements, et, dans le service du professeur Lépine,

¹ Hayem, *les Médications*, 4^e série, page 500, 1893.

Weill¹ avec 2 milligrammes et demi, tantôt obtient, tantôt n'obtient pas le vomissement.

Par contre, dans le fameux accident de Pécholier, le vomissement n'est obtenu qu'après une deuxième injection, ayant porté la dose totale à près de 3 centigrammes.

Aussi l'auteur de conclure: « L'apomorphine n'agit qu'à doses élevées. »

Il y a donc de sérieux désaccords entre les observateurs et pourtant il ne s'agit pas d'une question de haute difficulté expérimentale.

En faisant naturellement abstraction des influences d'espèce et d'*individualité*, le principe vrai est facile à poser et c'est dans nos expériences chez le chien que nous en trouverons les bases essentielles.

Naturellement, comme pour tout médicament, il faut admettre l'existence d'une dose minima, en deçà de laquelle l'agent ne produit rien parce qu'il est en proportion insuffisante, mais au delà de laquelle il peut déterminer des modifications fonctionnelles, qui s'accroissent de plus en plus en se compliquant plus ou moins, au fur et à mesure de l'élévation de la dose.

L'impression nauséuse étant le prélude de tout effet vomitif, et la nausée pouvant très bien être provoquée sans être fatalement suivie de vomissements, il suffit de concevoir une insuffisance d'excitation pour comprendre ce dernier cas.

Les doses trop faibles d'apomorphine peuvent s'en tenir à ce simple effet et, suffisantes pour produire la

¹ Weill, *Lyon médical*, 1884.

nausée, ne pas l'être pour aller jusqu'à déterminer le vomissement.

C'est ce que pourrait faire tout autre médicament, et il ne s'agit en somme que de fixer, pour l'apomorphine comme pour les autres, les doses thérapeutiques sûrement vomitives.

D'après le tableau de Jurasz, voici les doses fixées pour l'homme, doses destinées à être introduites sous la peau :

Au-dessous de 3 mois,	de 0 gr. 0005 à 0 gr. 0008	
De 3 mois à 1 an	0 gr. 0008	0 gr. 0015
De 1 an à 5 ans	0 gr. 0015	0 gr. 003
De 5 ans à 10 ans	0 gr. 003	0 gr. 005
Au dessus de 10 ans	0 gr. 005	0 gr. 02

Cependant Jurasz ajoute qu'il ne lui a jamais été nécessaire de faire prendre plus de 1 centigramme. Ce sont les doses qu'admettent et fixent aussi les autres auteurs.

Chez le chien, les doses varient suivant la taille, entre 2 milligrammes et 1 centigramme sous la peau. Même chez les gros chiens, nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire de dépasser 1 centigramme, car nous n'avons pas le souvenir d'avoir vu un seul animal résister à l'injection hypodermique de cette dose. Les proportions plus élevées nous ont au contraire paru désagréables par les effets excitants, consécutifs au vomissement, qu'elles déterminent parfois.

Chez le chat, qui est beaucoup moins sensible à l'apomorphine que le chien, on doit, proportionnellement au poids, administrer des doses dix fois supérieures pour obtenir le vomissement, mais il y a lieu de redouter des manifestations excitantes parfois d'une très grande violence.

Voilà les doses recommandées ou recommandables comme vomitives; il est donc oiseux de s'occuper de ce que peuvent faire les doses plus faibles, à moins que ce ne soit pour signaler l'inconvénient qu'elles ont de produire la nausée sans vomissement; nausée la plupart du temps plus pénible et plus désagréable que ce dernier.

Nous revenons donc aux doses fortes, supérieures à celles dont il vient d'être question et, comme principe, nous posons le suivant:

La fréquence et la durée de l'action vomitive de l'apomorphine sont généralement en raison inverse de la quantité de médicament injectée. Introduit en masse dans l'organisme, ce produit n'est plus vomitif.

Passons à la démonstration; d'abord de la première partie.

Nous n'avons pas d'essais nouveaux à rapporter, en dehors de ceux que nous avons décrits plus haut à propos des effets généraux des sels d'apomorphine injectés sous la peau.

L'expérience du 21 juillet, en particulier, est intéressante parce qu'elle est très comparative.

Mais, pour permettre plus facilement cette comparaison sur l'ensemble des faits, le meilleur moyen est de grouper nos résultats dans un tableau.

Dans ce tableau, nous ne faisons figurer que trois ou quatre des expériences dans lesquelles l'apomorphine a été injectée à dose thérapeutique, car si c'est la série la plus riche, c'est la moins intéressante dans le cas présent.

POIDS DES CHIENS	SEL D'APOMORPHINE INJECTÉ	DOSES	INTERVALE entre le premier vomissement et l'injection	DURÉE de la période vomitive	NOMBRE des vomissements
15 kilos	Chlorhydrate cristallisé	0,005 milligr.	7 minutes	35 minutes	Nombreux
14 —	—	0,005 —	6 —	45 —	—
17 —	—	0,01 centigr.	6 —	45 —	—
15 —	—	0,01 —	5 —	30 —	—
16 —	—	0,015 milligr.	10 —	25 —	—
16 —	—	0,02 centigr.	5 —	45 —	—
12 —	amorphe.	0,02 —	4 —	34 —	—
13 —	cristallisé	0,02 —	6 —	34 —	—
18 —	—	0,08 —	6 —	12 —	—
14 —	amorphe.	0,09 —	2 —	10 —	5 vomissements
14 —	—	0,18 —	2 —	4 —	Nombreux
12 —	—	0,18 —	1 —	6 —	3 vomissements
5 —	—	0,20 —	2 —	3 —	4 —
5 —	cristallisé	0,20 —	2 —	4 —	2 —
10 —	—	0,26 —	2 —	3 —	3 —
19 —	—	0,32 —	3 —	5 —	2 —
20 —	—	0,40 —	2 —	4 —	2 —
15 —	cristallisé	0,40 —	2 —	3 —	3 —
10 —	—	0,40 —	2 —	3 —	4 —
19 —	—	0,96 —	1 minute 1/2	4 —	2 —
					3 —

D'après les résultats contenus dans le tableau ci-contre, on voit qu'il est difficile d'établir une proportionnalité exacte entre la durée et le nombre de vomissements, par rapport à la dose d'apomorphine injectée ; mais une conclusion essentielle en ressort nettement, c'est qu'avec les doses fortes le nombre et la durée des vomissements sont limités considérablement.

Il est aussi évident qu'au point de vue de la production du vomissement, il ne semble pas y avoir, dans ces résultats, une différence *apparente* entre l'apomorphine cristallisée et l'apomorphine amorphe.

En somme, Choupe et Hartenack avaient raison de dire que les vomissements dus aux doses élevées sont moins nombreux, moins abondants, moins prolongés qu'avec les doses moyennes.

Mais ils avaient tort de croire que les fortes doses ne paralysent jamais le centre vomitif.

Il est vrai qu'il est assez difficile de le vérifier à la suite des injections hypodermiques, car, par cette voie, l'absorption peut, dans la plupart des cas, être assez fractionnée pour que les premières parties qui pénètrent ne produisent sur les centres nauséux que des effets d'excitation. Mais on peut cependant l'observer, et en voici la preuve :

EXPÉRIENCE LXXXVIII (9 juillet 1890).

Très jeune chien, pesant seulement 2 kg. 500. Injection hypodermique de 24 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Pas de vomissements; aucune apparence de nausée.

Après quatre minutes apparaît une excitation violente, avec tendance agressive et envie de mordre; l'animal mâchonne, cherche à mordiller, mais de plus, sa démarche est saccadée, titubante.

Au bout de quelques instants (dix minutes environ), il tombe sur le sol, dans une crise convulsive d'une grande énergie; ses membres sont agités par des convulsions cloniques et maintenus en extension. Les yeux sont enfoncés dans l'orbite, les mâchoires claquent, la bouche est remplie d'une salive mousseuse qui s'échappe par les commissures. Il s'agit en somme, d'un accès épileptiforme analogue à ceux que nous avons décrits.

Ce petit animal est mort sans avoir vomi une seule fois.

Sur un petit chien de la même portée, et très approximativement de même poids, nous avons répété la même expérience avec un semblable résultat.

EXPÉRIENCE LXXXIX (2 avril 1897).

Nous avons déjà décrit cette expérience dans tous ses détails, à propos de l'influence du bain chaud sur les effets de l'apomorphine et nous avons constaté qu'un petit chien de 10 kilogrammes, maintenu depuis dix minutes dans un bain à 45 degrés, n'a pas vomi à la suite d'une injection hypodermique de 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

Par conséquent, même par la voie hypodermique, l'apomorphine, injectée à dose très élevée, peut arriver assez vite et en assez grande quantité au contact des centres nauséeux pour les paralyser d'emblée et ne pas provoquer de vomissements.

Mais on réussit beaucoup mieux et avec des doses

proportionnellement plus faibles en injectant le médicament dans une veine.

Nous n'avons qu'à nous reporter aux nombreuses expériences décrites plus haut, dans lesquelles les effets des deux apomorphines ont été étudiés par injection veineuse, pour trouver une démonstration du fait. Mais dans ces cas-là, deux facteurs principaux ont un rôle capital ; la dose injectée, d'abord, et la vitesse de l'injection, ensuite.

Pour des chiens du poids moyen de 15 à 18 kilogrammes, l'introduction lente dans la veine de 5 milligrammes à 5 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine, en solution à 2 pour 100, ou mieux à 1 pour 100, est habituellement accompagnée presque immédiatement d'un ou deux efforts de vomissement. Mais si ces mêmes doses sont injectées rapidement, les vomissements sont plus rares et manquent très souvent, surtout avec les plus élevées.

Au-dessus de 5 centigrammes, à 2 pour 100, l'injection intraveineuse d'apomorphine n'est que très exceptionnellement vomitive, et, quand on dépasse 10 centigrammes, elle ne l'est jamais.

Naturellement les doses de 15, 20, 30 et 35 centigrammes et plus, que nous avons injectées dans la veine de chiens de poids très variables, n'ont jamais produit le moindre effort vomitif ni la moindre nausée. Dans ces cas-là, les sels d'apomorphine, qu'il s'agisse du cristallisé ou de l'amorphe, se conduisent toujours comme des paralysants du centre vomitif. Mais il est entre eux une particularité différentielle que nous avons déjà signalée et qui mérite d'être rappelée encore :

L'injection veineuse de doses fortes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe ne produit jamais de vomissements, pas plus au moment de l'injection que longtemps après, lorsque les effets que nous avons décrits commencent à se dissiper. Il n'en est pas de même avec le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Quand celui-ci, au début, n'a pas déterminé la nausée et, par le fait de sa proportion élevée, a produit les effets stimulants ci-devant décrits, il donne habituellement des vomissements lointains, 15, 30, 45 minutes, 1 heure, 1 h. 1/2 et plus, après son introduction dans la veine.

Ces vomissements lointains ou de retour n'ont jamais fait défaut dans toutes les expériences où nous avons étudié les effets des doses élevées d'apomorphine cristallisée. En toutes circonstances où la comparaison a été possible, les sels cristallisés se sont montrés plus vomitifs que les sels amorphes ; nous le démontrerons encore plus loin.

En résumé, l'influence des doses sur la production des vomissements morphiniques et apomorphiniques est certaine, avec les principales modalités et particularités que nous avons indiquées.

VI. INFLUENCE D'UNE MÉDICAMENTATION PRÉALABLE OU SIMULTANÉE SUR LES EFFETS VOMITIFS DE LA MORPHINE ET DE L'APOMORPHINE

Toute circonstance ou cause capable d'émousser primitivement l'impressionnabilité des centres vomitifs

ou susceptible de renforcer l'action paralysante de la morphine constitue un obstacle à la production des effets nauséeux de ce médicament.

C'est ce que l'on peut voir à la suite d'une morphinisation préalable, après atropinisation ou à la suite de l'administration des anesthésiques, chloroforme, éther, chloral.

Pour l'apomorphine, dont le pouvoir excitant est plus puissant et prédomine, dans les actions de cet alcaloïde, l'influence de ces médications n'est pas aussi constante et exige des imprégnations plus profondes. Malgré cela, quand les centres nauséeux sont paralysés par une narcotisation préalable suffisante, les effets de cet alcaloïde sont empêchés ou considérablement retardés.

Et d'abord, pour la morphine, il est certain qu'un chien qu'une première injection de cet alcaloïde a fait vomir, ne vomit pas habituellement, lorsque, étant en pleine phase hypnotique, on lui renouvelle l'administration de la même dose de médicament.

Ceci démontre encore, d'une façon évidente, que, après avoir excité les centres nauséeux, la morphine les imprègne et les paralyse, s'opposant ainsi à toute influence excitante qui porterait secondairement sur eux, même directement.

Dans ces conditions, l'apomorphine elle-même n'a plus d'action et ne produit pas le vomissement chez les chiens plongés dans le sommeil morphinique.

Cette constatation n'est pas nouvelle, mais elle mérite d'être revue :

« La morphine à haute dose, a dit Dujardin-Beau-

metz, empêche l'effet vomitif de l'apomorphine, d'où l'inefficacité de cette dernière contre l'empoisonnement par la morphine. »

David a observé les mêmes faits avec la morphine, le chloroforme et le chloral; ce dernier, en injections intraveineuses, suspend absolument l'action de l'apomorphine.

Vulpian, Hartnack, Bordier ont obtenu des résultats analogues, en ce qui concerne la morphine et le chloroforme; le vomissement apomorphinique est suspendu, du moins jusqu'au réveil.

Bordier donne de cet antagonisme une explication bizarre : « C'est parce que la morphine a desséché les glandes de l'estomac que le vomissement ne peut plus être provoqué » ; mais à cela Chouppé répond très judicieusement que la belladone est au moins aussi desséchante et qu'elle n'empêche pourtant pas l'apomorphine de faire vomir.

Bordier et Coyne ont fait des expériences qui compliquent le problème, car ils ont obtenu des résultats assez discordants.

Ils injectent de l'apomorphine à des chiens totalement (?) chloroformés et constatent que, dans une première catégorie de cas, les vomissements surviennent mais sont retardés et exigent une dose assez considérable; dans une deuxième catégorie, le vomissement survient seulement après le réveil; enfin, dans une troisième catégorie, les vomissements manquent complètement.

Il semble donc que l'action d'arrêt des anesthésiques, sur le vomissement apomorphinique, soit loin d'être aussi constante qu'on pourrait le croire.

C'est d'ailleurs à la même conclusion qu'aboutissent Challaud et Rabow. Chez l'homme, ils ont constaté que l'injection préalable de morphine peut ne pas empêcher l'effet de l'apomorphine ; ils disent avoir obtenu les effets respectifs des deux médicaments.

Les mêmes auteurs ont, dans un travail ultérieur, confirmé ces résultats, en ajoutant que le chloral et l'atropine, entre leurs mains, n'ont pas suspendu l'effet habituel de l'apomorphine.

Mais où la chose est plus surprenante, c'est que David lui-même, dans une lettre postérieure à sa monographie, reconnaît que, chez les animaux où il a vu la morphine s'opposer aux vomissements apomorphiniques, il employait des doses toxiques de ce médicament ; il déclare, de plus, que des doses plus faibles peuvent ne pas avoir la même action empêchante.

Tout cela encore est bien contradictoire et, évidemment, malgré tout ce qui a été fait, on éprouve le besoin de se renseigner soi-même sur les actions médicamenteuses signalées comme capables de retarder ou d'empêcher l'action vomitive de l'apomorphine.

Or, nous croyons pouvoir déclarer que, chez le chien, dans la limite des doses physiologiques et thérapeutiques, la morphine peut vraiment mettre obstacle aux manifestations nauséuses de l'apomorphine. En voici la preuve :

EXPÉRIENCE XC (19 mai 1897).

A. Chien, pesant 12 kilogrammes. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 15 milligrammes par kilogramme.

L'animal dort depuis vingt minutes très profondément ; on lui fait une injection de 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée. Pas de vomissements. Quinze minutes après, on note une vive hyperexcitabilité qui dure toute la soirée, avec une paralysie manifeste du train postérieur.

B. Chien, pesant 14 kilogrammes, narcotisé depuis vingt minutes, à la suite d'une injection hypodermique de morphine, 15 milligrammes par kilogramme, ne vomit pas et continue de dormir très profondément malgré une injection de 2 centigrammes d'apomorphine amorphe.

C. Chien loulou, pesant 10 kilogrammes, est endormi profondément par une injection hypodermique de morphine, 2 centigrammes par kilogramme. Vingt minutes après, on lui injecte 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée, qui ne déterminent pas de vomissements ni la moindre nausée ; simplement une hyperexcitabilité plus grande et un réveil des effets d'excitation du sel d'apomorphine, entravés par ceux de la morphine.

EXPÉRIENCE XCI (3 juin 1897).

A. Petit chien roquet, pesant 10 kilogrammes. Injection hypodermique de morphine, 1 centigramme par kilogramme. Un effort de vomissement cinq minutes après. Sommeil classique et profond. L'animal est morphinisé depuis vingt-cinq minutes lorsqu'on lui injecte, sous la peau, 2 centigrammes de chlorhydrate d'*apomorphine amorphe*. Pas de nausée, pas de vomissements ; simple exagération de l'abrutissement et sommeil continu comme chez le chien A de l'expérience précédente.

B. Chien barbet, pesant 10 kg. 500. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 1 centigramme par kilogramme. L'animal est morphinisé depuis vingt-cinq minutes et dort très bien, lorsqu'on lui injecte 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Pas de nausée, pas de vomisse-

ments. Apparition des phénomènes généraux d'excitation de l'apomorphine, mais rien de plus.

EXPÉRIENCE XCII (3 juin 1897).

A. Petit chien, pesant 6 kilogrammes. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 5 milligrammes par kilogramme. Avant de s'endormir, l'animal a des vomissements et des défécations. Il est morphinisé depuis vingt minutes, lorsqu'on lui injecte 1 centigramme d'*apomorphine amorphe* sous la peau.

Pas de vomissements ; pas le moindre symptôme de nausée. Le sommeil de notre sujet est toujours très calme, très profond, sans apparence d'une exagération quelconque de l'hyperexcitabilité. On continue l'observation pendant toute la soirée sans autre résultat.

B. Chien de chasse, pesant 21 kilogrammes. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 5 milligrammes par kilogramme. Le sommeil apparaît sans vomissements préliminaires. L'animal est morphinisé depuis vingt-cinq minutes lorsqu'on lui injecte 2 centigrammes de chlorhydrate d'*apomorphine cristallisé*. Pas de nausée, pas de vomissements. On constate seulement, au bout de quinze minutes environ, que le sujet est plus excitable ; son sommeil est interrompu fréquemment par de l'agitation. Le moindre bruit le fait sursauter et fuir avec affolement. Ce sont les effets généraux de l'apomorphine cristallisée qui l'emportent, simplement entravés par ceux de la morphine.

L'action empêchante de la morphine peut même persister assez longtemps ; comme nous l'apprend l'essai suivant :

EXPÉRIENCE XCIII (9 mai 1892).

Un tout petit chien, pesant à peine 5 kilogrammes, reçoit, sous la peau, 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine, à 2 heures de l'après-midi. Dix minutes après, apparaissent les signes caractéristiques de la narcose, sans nausées ni vomissements.

L'animal étant parfaitement endormi, on lui injecte 5 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine. Pas de vomissements.

10 mai. — A 9 heures du matin, le petit chien paraît encore abruti par la morphine, on lui administre une nouvelle dose d'apomorphine, sans plus de résultats que la veille.

11. — L'animal paraissant parfaitement rétabli, on renouvelle l'administration de l'apomorphine à raison de 1 centigramme. Les vomissements se sont alors montrés dans les mêmes conditions que normalement. Mais nous voyons que le lendemain de la morphinisation, les centres nauséeux étaient encore assez imprégnés pour ne pas réagir à l'apomorphine.

Les doses de 5, 10 et 15 milligrammes de morphine par kilogramme, ne sont pas des doses toxiques pour le chien et, cependant, nous voyons que, sans exception, elles s'opposent absolument à la production des vomissements apomorphiniques ; mais nous nous empressons de faire remarquer qu'elles ne produisent ces effets que si l'on a le soin d'attendre que les animaux soient parfaitement narcotisés ; il faut que les centres nauséeux soient imprégnés par la médication préalable ou sinon ils peuvent éprouver les effets excitants du vomitif.

D'ailleurs, quand on injecte un mélange, à parties égales, de morphine et d'apomorphine (cristillasee ou

amorphe) les animaux vomissent toujours, car l'arrivée simultanée des deux médicaments laisse prédominer les effets d'excitation.

La morphine est un narcotique qui imprègne fortement et dont les effets sont relativement prolongés ; c'est, des médicaments que nous avons essayés, celui qui entrave le mieux et le plus longtemps les effets de l'apomorphine, peut-être aussi, parce que, *ayant des électivités identiques*, ses actions antagonistes sont plus directes et plus sûres.

Cependant, le chloral, le chloroforme et l'éther peuvent très bien aussi apporter un obstacle à l'action vomitive des sels d'apomorphine, mais dans des conditions un peu différentes, car, au réveil, les vomissements qu'entrave seule l'anesthésie complète apparaissent avec toute leur intensité.

Les anesthésiques diffusibles ont donc beaucoup moins d'influence que la morphine ; un seul exemple suffira à le démontrer.

EXPÉRIENCE XCIV (3 mai 1897).

A. Chien de chasse, pesant 20 kilogrammes, est endormi au chloroforme. En pleine anesthésie, alors que celle-ci est complète, et poussée aussi loin que possible, on injecte 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. A partir de ce moment on cesse de donner le chloroforme. Seize minutes s'écoulent sans aucune modification apparente ; l'animal, toujours étendu sur le sol, n'a rien montré de particulier. A ce moment-là, cependant, dix-sept minutes après l'injection, surviennent les nausées et les efforts de vomissements. Nous

notons que le sujet est encore sous l'influence de l'anesthésique ; il ne peut pas se tenir debout ; la résolution musculaire et l'insensibilité sont encore très accusées. Petit à petit, mais lentement, le réveil devient plus complet, l'influence nauséuse persiste. L'animal a des vomissements répétés, 25 minutes, 45 minutes et 1 h. 5 après l'injection d'apomorphine.

B. Gros chien de garde, pesant 25 kilogrammes. Anesthésié complètement et profondément au chloroforme. Dans les mêmes conditions que précédemment, on lui injecte 3 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine *amorphe* et on cesse de donner l'anesthésique. Quatorze minutes après surviennent les nausées, suivies d'un effort de vomissement, avec rejet d'une quantité assez notable de soupe. Les vomissements ne se sont pas reproduits ; l'animal s'est réveillé sans présenter de manifestations dignes de remarque.

Les résultats que nous avons obtenus, dans d'autres expériences et avec l'éther, sont à peu près identiques aux précédents, aussi nous dispenserons-nous de les décrire en détail ; ils confirment ce que nous disions relativement à l'influence modérée des anesthésiques diffusibles sur les centres nauséux.

Le chloral est un peu plus actif sans égaler cependant la morphine.

EXPÉRIENCE XCV (12 mai 1897).

Deux chiens, pesant l'un 14, l'autre 15 kilogrammes, sont anesthésiés par une injection veineuse de 4 grammes de chloral. Le sommeil étant sur le point de toucher à sa fin, on injecte au premier 2 centigrammes d'apomorphine *amorphe*, au second, la même quantité d'apomorphine cristallisée. Douze minutes après environ, ce *dernier, seul*, a eu des nausées et des vomissements

répétés, qui se sont produits sans que le sujet cherche à se relever.

Vingt minutes après, le réveil est plus accusé ; les animaux sont cependant encore sur le flanc ; on pratique une nouvelle injection de chaque apomorphine à l'un et à l'autre. Cette fois l'apomorphine amorphe a déterminé deux efforts uniques de vomissements, quatre minutes environ après que l'apomorphine cristallisée en eut provoqué déjà quatre, qui furent d'ailleurs suivis longtemps après de quelques autres.

EXPÉRIENCE XCVI (17 mai 1897).

A. Chien mouton, pesant 12 kilogrammes, endormi par une injection veineuse de 4 grammes de chloral. En pleine anesthésie, avec insensibilité cornéenne complète, on injecte sous la peau 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Pendant toute la durée du sommeil, cette injection n'a rien fait, l'animal a continué de dormir comme s'il n'avait rien reçu, mais peu à peu, après le temps normal, il s'est réveillé en s'agitant et a présenté alors une série de vomissements.

B. Chien mouton, pesant 14 kilogrammes. Endormi profondément au chloral comme le précédent et, dans les mêmes conditions aussi, soumis à une dose de 2 centigrammes d'apomorphine amorphe.

Chez ce chien, le sommeil a été plus prolongé que chez le précédent et, quand il s'est réveillé, il n'a pas présenté de vomissements.

Nous avons répété ces essais plusieurs fois encore, avec des résultats semblables et assez concordants pour avancer et soutenir que l'action neutralisante du chloral, sur les effets nauséeux de l'apomorphine cristallisée est évidente tant que l'animal est directement sous l'influence anesthésique du médicament ; il en est de

même pour l'apomorphine amorphe dont les effets sont cependant beaucoup mieux modifiés et suspendus par la chloralisation.

Action de l'atropine sur les effets nauséux de la morphine et de l'apomorphine. — En principe, si l'atropine a quelque influence sur les effets nauséux de la morphine, elle n'en a aucune sur ceux de l'apomorphine, même à haute dose.

Dans une note qu'il présentait à la Société de biologie, à propos de l'administration de la morphine et de l'atropine, Brown-Sequard¹ disait que l'emploi simultané de ces deux alcaloïdes était avantageux parce que, dans la majorité des cas, il s'opposait aux vomissements morphiniques.

Ceci est en partie exact, mais non pas absolu, car s'il est possible que l'atropine, probablement par une action sur les centres, apporte parfois obstacle à l'effet nauséux de la morphine, elle ne donne pas toujours pareil résultat.

EXPÉRIENCE XCVII (1^{er} mars 1890).

Désirant anesthésier un chien de 10 kilogrammes par la méthode mixte atropo-morphine-chloroforme de M. Dastre, je lui injecte simultanément dans le tissu conjonctif 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine et 5 milligrammes de sulfate d'atropine. Dix minutes après ; efforts de vomissements et rejet à trois reprises d'un peu de mucosité stomacale.

¹ Brown-Sequard, *Société de biologie*, page 289, 1885.

J'obtiens la même chose sur un chat de 3 kilogrammes.

EXPÉRIENCE XCVIII (10 mars 1890).

A un chien du poids de 18 kilogrammes, je fais d'abord une injection hypodermique de 5 milligrammes de sulfate d'atropine; puis, après cinq minutes, j'administre de la même façon 5 centigrammes de morphine. Au bout de cinq minutes environ, nausée et vomissement.

Ces deux seuls essais que nous avons eu souvent l'occasion de vérifier, lorsque nous avons soumis des chiens à l'anesthésie par la méthode mixte atropo-morphine, suffisent à prouver que l'atropine ne constitue pas un obstacle absolu à la production de la nausée et du vomissement morphiniques.

Pour l'apomorphine, nous n'avons jamais relevé la moindre exception; les seules expériences suivantes le démontrent :

EXPÉRIENCE XCIX (4 janvier 1893).

Chien de 14 kilogrammes; injection de sulfate d'atropine, 1 milligramme par kilogramme. Une demi-heure après, alors que les effets du médicament sont complets, on injecte, sous la peau, 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine.

L'animal a parfaitement vomi, dans les délais habituels, sans grande différence avec ce que l'on voit chez les sujets non médicamenteux.

EXPÉRIENCE C (17 et 18 mai 1897).

A. Une grosse chienne de 28 kilogrammes, qui a reçu 8 centigrammes de sulfate d'atropine, depuis vingt minutes, et en présente toutes les suites, vomit parfaitement après une injection de 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée.

B. Un chien de 22 kilogrammes, qui a reçu 4 centigrammes de sulfate d'atropine depuis trente minutes, a des vomissements nombreux après une injection de 1 centigramme d'apomorphine.

EXPÉRIENCE CI (5 juin 1897).

A. Chien de chasse, pesant 20 kilogrammes, injection de 10 centigrammes de sulfate d'atropine. Cette dose forte produit les manifestations habituelles; qui sont particulièrement graves. Une injection hypodermique de 10 centigrammes d'apomorphine cristallisée, pratiquée quarante-cinq minutes après, détermine des vomissements nombreux, et répétés longtemps.

B. Chien roquet, pesant 10 kilogrammes, reçoit dans le tissu conjonctif, 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Au moment où apparaissent les vomissements, on introduit, dans la jugulaire, 2 centigrammes de sulfate d'atropine. Cette injection rend l'animal très malade, mais n'arrête pas les vomissements qui se continuent trente-cinq minutes environ après la médication.

Par conséquent, avant, pendant ou après, l'atropine n'est pas capable de s'opposer aux effets vomitifs de la morphine et de l'apomorphine; ce n'est pas de ce côté que l'on peut constater un antagonisme quelconque entre ces médicaments. Nous irons même plus loin et

ajouterons que, si parfois l'atropine a entravé le vomissement morphinique chez l'homme, c'est plutôt au titre de synergique et en aidant à la perte rapide de l'impressionnabilité des centres nauséux qu'elle-même excite aussi, à faible dose, et très fréquemment chez le chien.

VII. INFLUENCE DE L'ASPHYXIE ET DE L'INTOXICATION CARBONIQUE SUR LES EFFETS VOMITIFS DE L'APOMORPHINE

Les relations très étroites qui unissent les centres respiratoires et les centres nauséux, relations qui font qu'on peut espérer agir sur les premiers en stimulant les seconds, nous ont engagé à rechercher quelle influence pouvait avoir l'état asphyxique sur la production rapide des vomissements apomorphiniques. Il y avait un double intérêt à trancher cette question : un intérêt théorique d'abord, et un intérêt pratique ensuite. En effet, dans le cas de mort accidentelle ou volontaire, par submersion, pendaison, strangulation ou autre forme d'asphyxie, l'emploi d'une injection d'apomorphine pouvant peut-être aider au rappel des mouvements respiratoires, momentanément suspendus, il était utile de vérifier le fait et de rechercher dans quelles conditions la réussite est possible.

Déjà, en 1893, nous avons tenté plusieurs fois de combattre les accidents de l'asphyxie provoquée par submersion, au moyen d'injections hypodermiques ou veineuses d'apomorphine ; ces premiers résultats, ayant été fort peu encourageants, nous ne les repro-

duirons pas et nous limiterons seulement aux dernières séries d'expériences, qui ont d'ailleurs entièrement confirmé les premières.

EXPÉRIENCE CII (3 juin 1897).

A. Chien, race commune, très vigoureux, est immergé complètement au fond d'un baquet plein d'eau

Il lutte énergiquement et résiste assez longtemps à l'asphyxie. Sa respiration étant arrêtée, on le sort de l'eau ; son cœur bat toujours. Rapidement, on met la jugulaire à nu et on injecte 1 centigramme d'apomorphine cristallisée. Pas de résultat immédiat ; la cornée est insensible, le cœur s'affaiblit ; on se met alors à pratiquer la respiration artificielle. Les manœuvres sont continuées pendant près de cinq minutes, qui s'écoulent toujours sans vomissements. Des mouvements respiratoires spontanés apparaissent ; la cornée reprenant sa sensibilité on laisse l'animal tranquille. Il revient à lui peu à peu, mais ne vomit pas ; seuls les effets généraux d'excitation se sont manifestés avec une grande violence.

B. Chien loulou, submergé et laissé dans l'eau jusqu'à arrêt complet de la respiration. Au moment où on le sort, le cœur bat toujours mais faiblement.

Injection veineuse de 5 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Aucun résultat immédiat. On pratique la respiration artificielle ; le cœur bat encore pendant huit minutes, mais finit par s'arrêter et l'animal meurt.

C. Chien de berger, de moyenne taille, immergé jusqu'à arrêt de la respiration. Au sortir de l'eau, le cœur bat encore ; la cornée est insensible ; on injecte 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée sous la peau et on pratique régulièrement la respiration artificielle. Après six minutes, l'animal a deux ou trois mouvements respiratoires spontanés, isolés, mais le cœur finit par s'arrêter au bout d'une dizaine de minutes et le sujet n'a pas eu le moindre effort de vomissement.

EXPÉRIENCE CIII (3 juin 1897.)

A. Un nœud coulant étant passé autour du cou d'un chien de petite taille, on le pend jusqu'au moment où, tout mouvement de défense ayant disparu, l'animal semble arrivé au dernier degré de la résistance. On lui injecte, sous la peau, de l'apomorphine et on le couche sur une table, où il reste inerte, sans respirer ; le cœur bat encore et la cornée a de la sensibilité. D'ailleurs moins d'une minute s'écoule et les mouvements respiratoires réapparaissent.

Après dix minutes, le petit animal revient complètement à lui. On le laisse libre de ses mouvements, il se met à courir, commençant à être excité par le sel cristallisé, mais il n'a pas encore vomi. Les vomissements ne se montrent que quinze minutes après l'injection.

B. Chien de chasse, pesant 20 kilogrammes, soumis à la pendaison dans les mêmes conditions que le précédent. Injection de 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée sous la peau ; les vomissements se sont montrés huit minutes et demie après l'injection. On peut estimer le retard à au moins quatre minutes.

C. Chien roquet, pesant 10 kilogrammes, soumis à la pendaison jusqu'à inertie et perte de toute résistance. Couché sur la table, le sujet reprend assez vite sa respiration, mais reste sans mouvement. On lui a injecté 2 centigrammes d'apomorphine cristallisé sous la peau. Il commence à être excité douze minutes après, mais il n'a des vomissements qu'au bout de vingt minutes ; vomissements fréquents et prolongés.

D. Chien de berger, soumis à la strangulation et à la pendaison, comme les précédents. Dans les mêmes conditions, on lui injecte 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée, concurremment avec un deuxième chien témoin, bien portant et de même taille.

Ce dernier a vomi après trois minutes et demie, tandis que le chien pendu, qui avait respiré librement peu de temps après

avoir été détaché, n'a montré les premiers efforts qu'au bout de dix minutes.

Il semble bien évident que chez les chiens asphyxiés, soit par immersion, soit par pendaison, les effets de l'apomorphine sont retardés et que, dans les cas très graves, aux limites extrêmes de l'asphyxie, ils ne se montrent pas; les centres nauséeux ayant perdu toute réaction et toute sensibilité. En plaçant une forte pince sur la trachée, pour empêcher tout mouvement d'air, nous avons répété des expériences très comparables aux précédentes et obtenu des résultats semblables, relativement à l'empêchement ou au retard produit par l'asphyxie sur les vomissements apomorphiniques. Dans ces cas-là nous avons employé comparativement le sel cristallisé et le sel amorphe, et remarqué que ce dernier peut ne pas déterminer de vomissements, dans les conditions où le sel cristallisé en produit généralement.

Quoi qu'il en soit, il est hors de doute que le sang asphyxique, chargé d'acide carbonique, a sur les centres nauséeux une action paralysante marquée. Voulant plus immédiatement mesurer l'importance du rôle de l'intoxication carbonique dans ces circonstances, nous avons fait les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE CIV (4 juin 1897).

On fait respirer un chien dans un masque au fond duquel aboutit un tube de caoutchouc, relié avec un appareil producteur d'acide carbonique. L'animal doit absorber ce gaz en assez

grande quantité, car, rapidement, sa respiration se trouble et il montre tous les autres signes d'intoxication habituels. On le surveille très attentivement pour éviter d'aller jusqu'aux accidents mortels et on lui injecte, sous la peau, 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée. Après cette injection, on le soumet encore dix minutes à l'influence directe des inhalations d'acide carbonique, après quoi on le laisse respirer librement. Il se remet assez vite, mais il n'a pas eu le moindre effort de vomissement. Ceux-ci ne se sont montrés que dix-sept minutes après, alors que le sujet ne semblait plus être sous l'influence immédiate du gaz toxique.

B. Grosse chienne, âgée. A l'aide du masque, nous lui faisons absorber de l'acide carbonique comme au sujet précédent. Elle paraît supporter plus difficilement cette épreuve; injection de 3 centigrammes d'apomorphine cristallisée sous la peau, à un moment où la respiration paraît très troublée et les symptômes graves. Sept minutes s'écoulent sans accidents et sans vomissements; mais, après, la bête meurt soudainement, par arrêt respiratoire primitif. Le cœur battant toujours, on pratique la respiration artificielle, mais sans aucun résultat.

EXPÉRIENCE CV (5 juin 1897).

Petit chien, soumis depuis trois minutes aux inhalations d'acide carbonique; on lui injecte 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé sous la peau, en continuant de maintenir l'animal dans une atmosphère du gaz toxique et surveillant attentivement sa respiration, pendant quinze minutes encore. Pas le moindre effort de vomissement. On laisse le sujet respirer librement, et, quatorze minutes après seulement, surviennent les nausées suivies de vomissements nombreux et répétés.

Ayant obtenu encore trois résultats semblables sur d'autres animaux, nous estimons que ces essais suf-

fisent pour nous autoriser à conclure que le sang asphyxique et chargé d'acide carbonique, supprime ou diminue l'impressionnabilité des centres vomitifs et suspend l'action de l'apomorphine jusqu'à l'élimination du poison. On voit alors ce que, de ces faits, on peut tirer relativement aux services à attendre de l'apomorphine, dans les cas menaçants de mort, volontaire ou accidentelle, par submersion, pendaison, strangulation, et, autres procédés dans lesquels l'asphyxie joue le rôle prépondérant.

L'apomorphine cristallisée et l'apomorphine amorphe, au point de vue de leur activité vomitive. — Les deux chlorhydrates d'apomorphine sont certainement deux vomitifs centraux, rapides et sûrs, dans tous les cas où il s'agit d'animaux se trouvant dans des conditions normales ; ce n'est donc pas de ce côté que les différences qu'il y a entre eux sont les plus apparentes et les plus faciles à saisir. Cependant il est encore possible de noter des particularités différentielles, dans le pouvoir nauséeux de l'un et de l'autre. Il est certain que le sel cristallisé est plus actif, plus sûr, plus excito-vomitif que le sel amorphe ; les effets qu'il détermine sont habituellement plus rapides et plus durables que ceux que produit son congénère. Dans l'exposé des faits précédents, il est aisé d'en trouver la démonstration et voici, par exemple, où on pourra la chercher :

1^o Les injections intraveineuses d'apomorphine amorphe ne produisent jamais, ou très exceptionnellement, des vomissements ; elles paralysent d'emblée et

rapidement les centres nauséux, tandis que l'apomorphine cristallisée, même introduite dans la jugulaire, provoque souvent un ou deux efforts immédiats ou, à défaut de ceux-ci, presque toujours des vomissements éloignés. C'est un fait que nous n'avons pas manqué de souligner, dès le début de nos études comparées sur les deux sels et qui s'est vérifié dans nos essais de détermination de toxicité expérimentale chez le chien.

2° Il est rare de voir une deuxième injection hypodermique un peu forte d'apomorphine amorphe, déterminer de nouvelles nausées, tandis que c'est le contraire pour l'apomorphine cristallisée.

3° Par la voie hypodermique, même en se servant de doses massives, le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé est toujours vomitif, tandis que nous avons vu parfois des injections fortes d'apomorphine amorphe ne pas produire la nausée.

4° Dans nos expériences sur l'influence des anesthésiques et du chloral, sur la production des vomissements apomorphiniques, nous avons vu ces médicaments retarder et entraver toujours l'action de chaque sel, cristallisé ou amorphe, et s'opposer parfois complètement aux effets de l'apomorphine amorphe.

Tout ceci justifie bien ce que nous avançons plus haut, relativement aux différences qu'il est possible d'observer entre le pouvoir vomitif de l'apomorphine cristallisée et de l'apomorphine amorphe.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE QUELQUES MODIFICATIONS CIRCULATOIRES ET RESPIRATOIRES QUI PRÉCÈDENT, ACCOMPAGNENT ET SUIVENT LE VOMISSEMENT

I

Les auteurs qui ont étudié les vomitifs et le vomissement se sont plus ou moins intéressés, mais généralement assez peu, aux modifications circulatoires qui précèdent, accompagnent ou suivent leurs effets. C'est une question que l'on connaît très mal.

Les physiologistes, en particulier, se sont presque tous laissé absorber par la recherche de la détermination du mécanisme qui préside à l'expulsion des matières contenues dans l'estomac; s'intéressant à la part prise par cet organe, au concours des puissances respiratoires dans cet acte, aux changements de pression qui se produisent dans l'abdomen, la cavité thoracique, le [poumon, la trachée, etc., pendant les efforts expulsifs.

Aussi ne nous proposons-nous pas de revenir sur ces questions, qui sont trop en dehors de notre sujet, et avons-nous seulement l'intention d'exposer ici, à

l'occasion de nos recherches sur l'apomorphine, les faits que nous avons enregistrés, du côté de la pression artérielle et des pulsations sphymographiques, pendant le vomissement.

Nous avons eu trop souvent l'occasion de prendre des tracés pendant que, sous l'influence de l'apomorphine, nos animaux avaient la nausée et vomissaient, pour ne pas profiter des documents que nous possédons. Nous avons fait entrer le sujet dans notre cadre, en nous livrant à une étude comparative des modifications produites par les vomissements d'origine centrale et les vomissements réflexes.

Mais d'abord, au point de vue même des modifications que nous voulons étudier, la *nausée* proprement dite précède-t-elle toujours le vomissement apomorphinique ?

Plusieurs auteurs soutiennent que non.

Chez les animaux, Routy obtient un vomissement rapide, sans période nauséuse appréciable.

Pour Bourgeois, la période nauséuse n'existe pas.

Les phénomènes prémonitoires, déclare Hayem, sont très courts, presque nuls quand l'apomorphine est pure.

Dabadie distingue quatre périodes : la première caractérisée par l'action sur les éléments glandulaires : salivations, sueurs ; ce sont les seuls phénomènes produits par les doses faibles ; la deuxième est réalisée surtout par les doses moyennes : le stade nauséux est court, mais il existe *avec l'accélération de la respiration et du pouls*. Au troisième stade et aux doses plus fortes appartient le vomissement ; le quatrième stade comprend la dépression. L'auteur établit ainsi une

double échelle d'intensité, suivant la période et suivant la dose, et admet que la phase nauséuse manque dans une catégorie de cas.

Tout cela nous paraît trop méthodique et expérimentalement très difficile à vérifier.

Vulpian et Chouppe voient plus juste et apprécient que la nausée existe toujours, mais qu'elle est plus ou moins courte, plus ou moins appréciable et plus ou moins passagère. Cela dépend des doses, d'après Chouppe.

Si, d'emblée, on emploie les doses fortes, le vomissement arrive rapidement et la période nauséuse est supprimée.

Alors, à propos de la nausée, une discussion semblable à celle qu'a soulevée le rôle attribué aux doses pour la production ou la suppression du vomissement s'engage, et Dabadie se sépare de Chouppe en ce que, suivant lui, l'état nauséux est lié plutôt à l'emploi des doses moyennes et manque avec les doses faibles.

De ces différentes controverses, il résulte que la nausée peut ne pas être constante ou être très effacée.

Cependant, d'après nos propres recherches, dans la plupart des cas, les troubles sécrétoires, respiratoires et *circulatoires*, qui accompagnent habituellement le syndrome nauséux et surtout le vomissement, s'observent presque toujours, mais nous croyons qu'ils appartiennent plutôt à la physiologie de l'action vomitive qu'à celle de l'apomorphine.

En effet, les auteurs qui ont donné la description des modifications produites par le vomissement sur la circulation ont dit que, pendant la phase nauséuse, le

cœur s'accélère et les vaisseaux se contractent, tandis que, pendant la phase vomitive et celle de réaction, l'accélération cardiaque s'accompagnerait tantôt de l'affaiblissement, tantôt du renforcement du pouls.

Les effets lointains consisteraient en une diminution, parfois très prononcée, du chiffre des pulsations, surtout apparente chez les individus dont le cœur est primitivement accéléré par la fièvre.

Les historiens de l'apomorphine les ont recherchées ces modifications, mais quelques-uns ont eu le tort de les rattacher aux actions particulières de ce médicament.

Dabadie signale d'abord une accélération des battements, l'affaiblissement du pouls, puis le ralentissement.

Petresco parle de sédation de la circulation, ayant fait descendre le pouls jusqu'à 24 pulsations; nous nous demandons dans quelles conditions il a pu voir cela.

Dans ses études sur l'apomorphine, Siebert s'est particulièrement occupé des modifications circulatoires; après l'injection, il observe des variations du pouls, d'abord légères et irrégulières, mais augmentant peu à peu lors du vomissement. Pour lui, la première accélération coïncide avec la nausée; puis le pouls diminue de fréquence; le nombre des pulsations reste cependant au-dessus de la normale. — Un peu avant le vomissement, deuxième accélération. Après le premier vomissement, il y a un ralentissement plus ou moins net, puis une nouvelle accélération précédant le deuxième vomissement et ainsi de suite.

Le même auteur ajoute que la pression sanguine est constamment abaissée

Nous verrons qu'une partie de ces faits est assez bien observée, mais nous croyons qu'ils résultent plutôt de l'action vomitive que de l'action propre de l'apomorphine sur les appareils circulatoires.

Ce n'est pas à dire pour cela que cet alcaloïde n'a aucune action directe sur la circulation ; la preuve du contraire a été donnée plus haut. L'apomorphine modifie certainement la circulation ; mais on se souvient des conditions dans lesquelles on peut observer ces effets. Avec les doses thérapeutiques, simplement vomitives, les modifications circulatoires ne se voient qu'au voisinage et au moment du vomissement et sont la conséquence de celui-ci.

Avec nos procédés d'investigation habituels, nous avons étudié ces modifications circulatoires et voici ce que nous avons observé :

II. INFLUENCE DES VOMITIFS CENTRAUX

EXPÉRIENCE CVI (4 janvier 1893).

Un gros chien de 33 kilogrammes est fixé sur la table et l'on prend son tracé manométrique, sphygmographique et pneumographique.

A l'état normal, on relève :

175 millimètres de pression.

120 pulsations.

18 respirations.

Dans le tissu conjonctif sous-cutané, on injecte 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Trois minutes après environ, le cœur commence à s'accélérer et la pression artérielle baisse très sensiblement et progressivement.

Au bout de quatre minutes, la courbe manométrique a atteint un niveau inférieur et commence à subir de grandes oscillations ; on note alors :

139 millimètres de pression.

252 pulsations très faibles.

20 respirations.

Mais la respiration commence à se troubler ; les mouvements des côtes prennent plus d'amplitude et s'accélèrent ; pendant ce temps, la courbe de pression subit de grandes oscillations, passant graduellement de 140 millimètres à 176, pour retomber.

Les pulsations sont toujours accélérées, mais un peu plus fortes ; la salive coule, on est en pleine phase nauséuse .

Nous relevons alors :

Des oscillations de pression de 118 à 160 millimètres.

294 pulsations.

84 respirations.

Vingt-deux secondes avant l'effort de vomissement, la scène change assez brusquement.

La respiration se ralentit un peu ; les pulsations cardiaques se renforcent notablement et se ralentissent aussi pendant que la pression baisse.

Au moment même de l'effort expulsif, la courbe manométrique tombe à 90 millimètres et on ne compte plus que 120 pulsations.

Mais l'effort est à peine achevé qu'immédiatement les pulsations redeviennent faibles et accélérées, pendant que la pression remonte graduellement jusqu'à 180 millimètres.

Une nouvelle phase nauséuse survient qui la fait retomber ; mais elle n'est pas suivie de résultat et la pression remonte.

Trois minutes après le vomissement, nous notons :

140 millimètres de pression.

282 pulsations, à peine indiquées.

42 respirations faibles.

Les mêmes phénomènes se reproduisent ensuite deux fois, dans les mêmes conditions et avec les mêmes troubles circulatoires. A un moment donné, les efforts de vomissements sont si violents et si prolongés que la pression descend et se maintient à 72 millimètres.

Alors que l'animal est dans une phase de repos complet et paraît ne pas se trouver sous une influence nauséuse quelconque, la pression se maintient seulement à 122 millimètres, les pulsations sphymographiques sont très irrégulières et l'on compte 72 respirations par minute.

EXPÉRIENCE CVII (19 mars 1897).

Chien, 16 kilogrammes, dont on inscrit la pression carotidienne, la respiration et le tracé sphymographique.

Avant toute médication, on note :

157 millimètres de pression.

114 pulsations.

12 mouvements respiratoires.

On injecte sous la peau 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée. Après cinq minutes environ, l'état nauséux s'annonce par une chute de la pression, un affaiblissement notable du pouls et une légère accélération respiratoire. On enregistre alors :

134 millimètres de pression.

142 pulsations

20 mouvements respiratoires.

Cet état nauséux dure environ deux minutes ; pendant lesquelles la pression baisse de plus en plus, ayant cependant de

grandes oscillations ; le pouls faiblit davantage et la respiration s'accélère encore, en même temps que les mouvements deviennent très profonds.

A l'approche et au moment de l'effort de vomissement, le cœur se ralentit et se renforce, la pression baisse jusqu'à 58 millimètres.

Cette phase passée, la pression remonte ; les pulsations sphygmographiques sont moins nombreuses et un peu plus énergiques ; la respiration est plus lente.

Une minute après le vomissement, nous notons :

155 millimètres de pression.

156 pulsations.

9 mouvements respiratoires.

Les mêmes phénomènes se répètent et, dans l'intervalle, s'accuse une tendance manifeste à l'hypotension, qui s'exagère après la cessation des vomissements. On termine en enregistrant :

128 millimètres de pression.

156 pulsations.

33 respirations entrecoupées.

EXPÉRIENCE CVIII (9 février 1897).

Nous avons décrit plus haut les différentes phases par lesquelles sont passées les fonctions que nous soumettions à l'investigation graphique, pendant l'action de l'apomorphine cristallisée, injectée dans une veine à dose forte (voir page 109).

Cette expérience du 9 février est, en effet, une de celles qui figurent dans la série de la première partie. Nous avons indiqué que, dix minutes après l'injection, l'animal avait eu des vomissements.

Or, ces vomissements, survenus en pleine phase d'hypertension offrent ceci de particulier qu'ils ont très peu modifié la pres-

sion et le pouls. Sur la figure 45, qu'il sera intéressant de com-

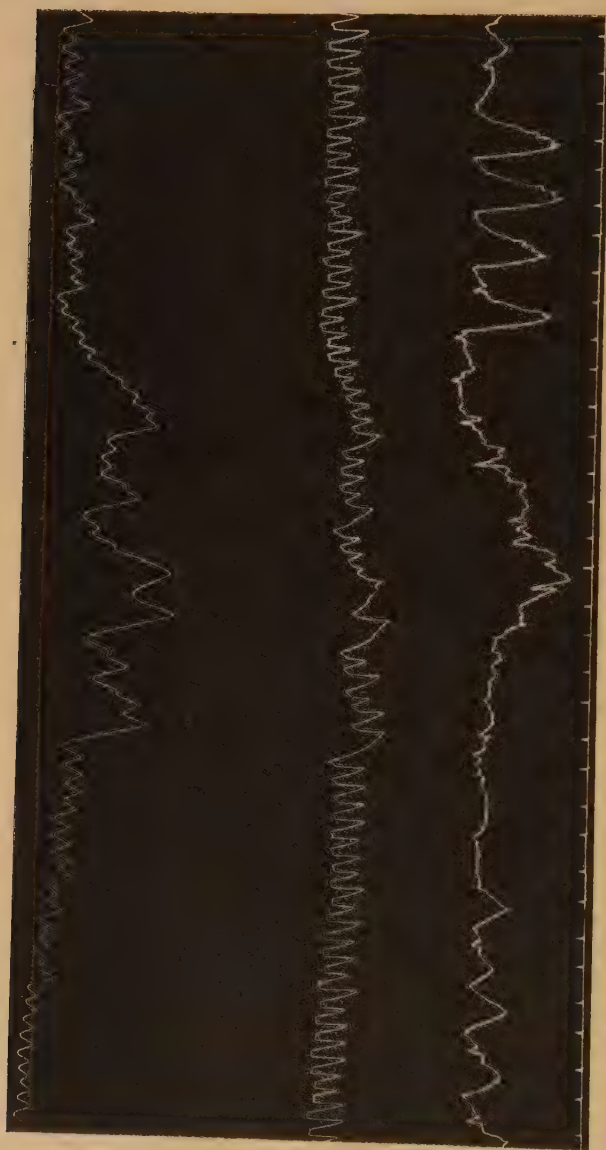


Fig. 45. — Tracé détaché au moment d'un effort de vomissement, survenu en pleine phase d'hypertension, après injection d'apomorphine cristallisée (à comparer avec les tracés 5 et 6, page 110). (Réduct. 1/3)

parer avec les tracés 5 et 6, on voit un léger ralentissement du

cœur et une hypotension passagère qui est plutôt la conséquence de l'effort expiratoire. Mais ni avant ni après, on ne voit rien qui annonce ce trouble très passager ou lui succède.

La mise en activité des puissances vomitives a été soudaine, brusque; aussi manque-t-elle des préliminaires habituels que donnent les faibles doses, poussées dans le tissu conjonctif.

EXPÉRIENCE CIX (11 mars 1897).

En rendant compte plus haut de cette expérience, nous n'avons rien dit des modifications qui ont accompagné immédiatement les vomissements, que nous avons cependant signalés (voy. p. 204). Or, nous devons y revenir maintenant.

Il s'agit d'un chien qui a reçu, dans le tissu conjonctif sous-cutané, 40 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, pendant qu'on inscrivait ses tracés respiratoire, sphygmographique et manométrique (fig. 46).

Deux minutes après, surviennent des changements notables du côté de la pression et du pouls. La pression (fig. 45) se maintient à un niveau moyen assez bon, 174 au lieu de 166 millimètres (comparer tracés 39 et 46), mais les pulsations sphygmographiques sont misérables en même temps que très accélérées, on en compte 246 au lieu de 102.

Comme on peut le voir sur le tracé 47, ceci se poursuit jusqu'aux approches des efforts de vomissements; mais quand ceux-ci commencent, ce qu'indique le tracé pneumographique R, on voit le pouls se ralentir et se renforcer très notablement. Au moment de l'effort, la courbe manométrique a une chute brusque, puis se relève, en même temps que le pouls reprend son accélération primitive.

Trois minutes après ce vomissement, on détache le tracé 48, qui montre que la courbe manométrique, influencée par un rythme respiratoire particulier, reste néanmoins en-dessous de la normale; le pouls est toujours très faible et accéléré (fig. 48).

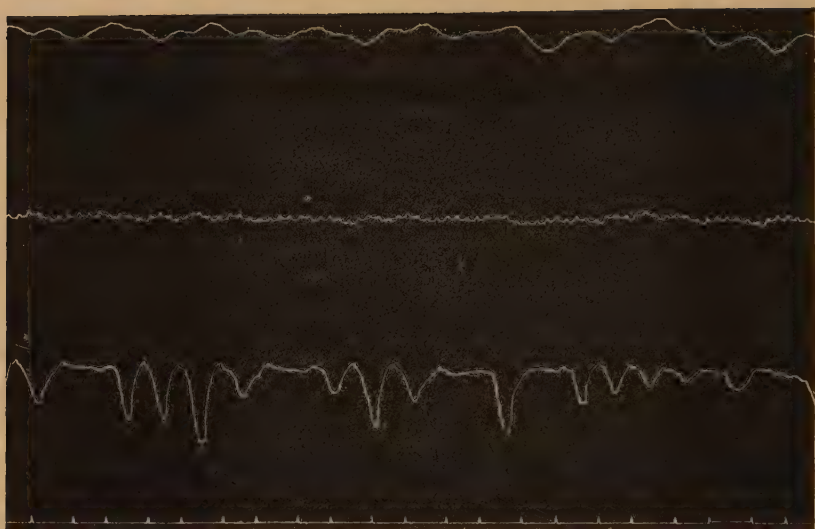


Fig. 46. — Après injection hypodermique de 40 centigrammes d'apomorphine cristallisée. — Phase prémonitoire du vomissement (à comparer avec tracé 39, page 205). (Réduct. 1/4.)

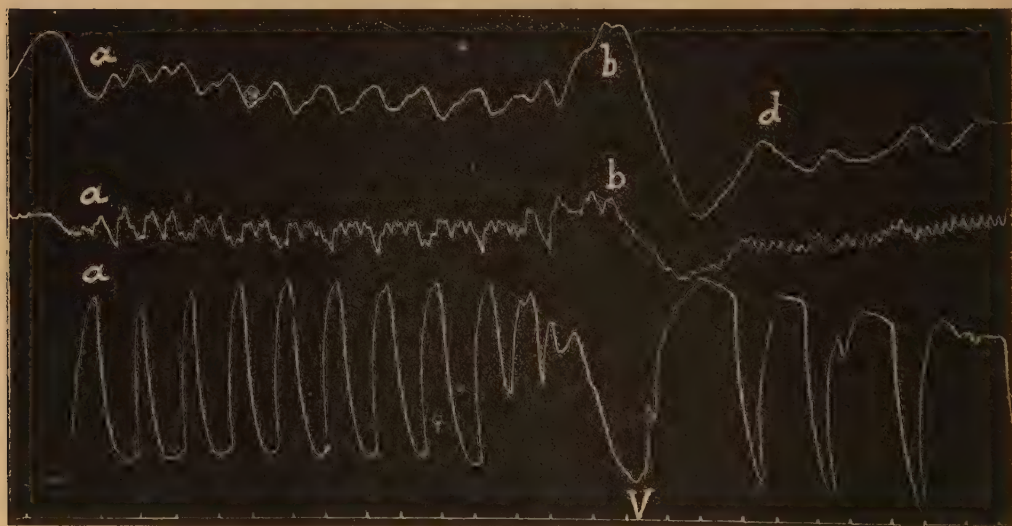


Fig. 47. — Tracé détaché au moment d'un vomissement. — *aaa*, début de l'effort. *V*, effort expulsif.

Ces différents actes se répètent deux fois encore, puis l'état nauséeux disparaît complètement. Nous pouvons avoir alors les



Fig. 48. — Trois minutes après le vomissement.

suites éloignées de ces vomissements et de l'action du médicament, en nous reportant à la description de l'expérience LXII qu'il suffit de prendre au point où nous disons : « On laisse dix minutes s'écouler depuis la dernière nausée, etc. » (p. 204).

EXPÉRIENCE CX (9 mars 1897).

Déjà utilisé (p. 207) pour l'étude particulière des effets de l'apomorphine amorphe, après injection dans le tissu conjonctif sous-cutané. Nous la reprenons ici, pour nous intéresser spécialement aux vomissements obtenus.

Un chien de 15 kilogrammes a reçu 40 centigrammes de

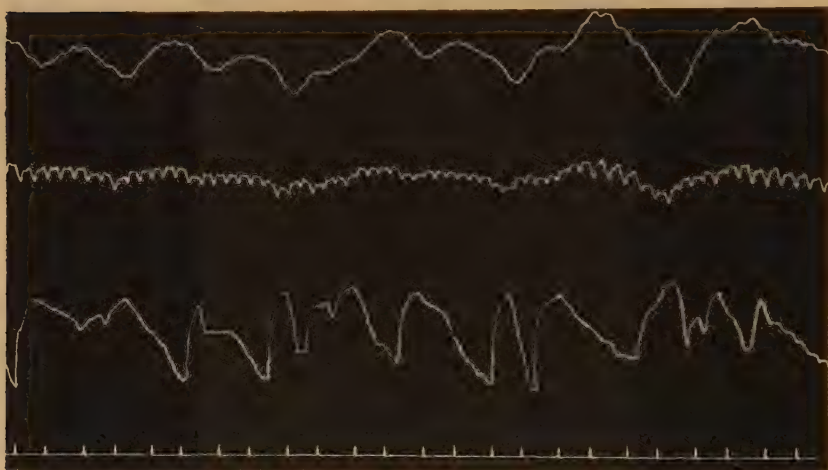


Fig. 49. — Phase nauséuse succédant à une injection hypodermique de 40 centigrammes d'apomorphine amorphe (à comparer avec la figure 42, page 207). (Réduct. 1/4.)

chlorhydrate d'apomorphine amorphe, par la voie hypodermique (fig. 49).

Deux minutes après, on peut constater que la courbe manométrique se maintient avec quelques oscillations très légères, autour d'un niveau moyen un peu plus élevé, 144 au lieu de 137 millimètres.

Le pouls s'est affaibli beaucoup en s'accélérant; 142 au lieu de 84 pulsations. Sans autres modifications beaucoup plus

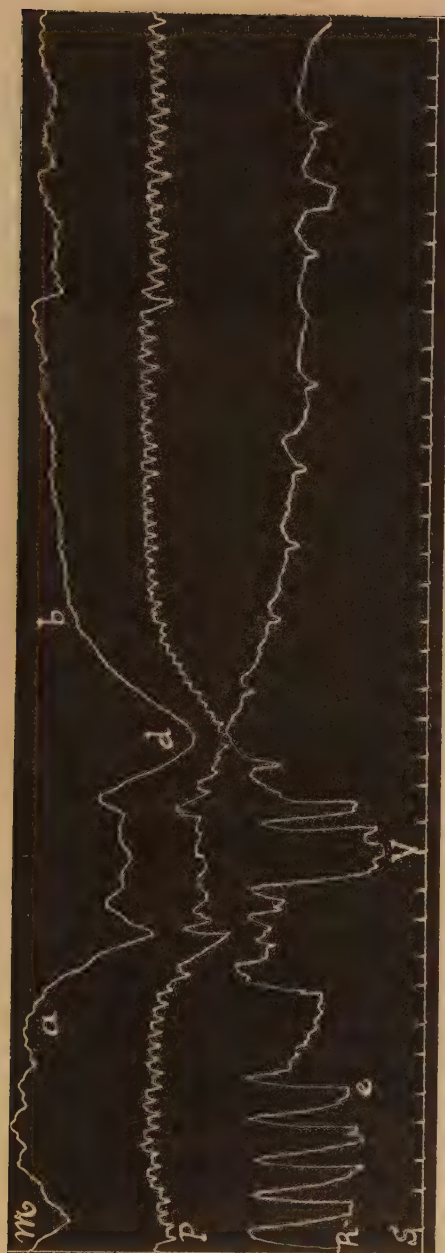


Fig. 50. — Tracé détaché au moment d'un effort de vomissement, consécutif à une injection hypodermique d'apomorphine amorphe: — M, pression; — P, sphymographe; — R, respiration; — V, vomissement. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

appréciables, hors une légère chute de la courbe manométrique autour de 138 millimètres, les efforts de vomissement surviennent et, chaque fois, sont accompagnés du renforcement des pulsations et de la chute brusque de la pression (fig. 50 et 51).

Aussitôt après le vomissement, la tension artérielle remonte pour reprendre son niveau; le cœur s'accélère passagèrement, puis reprend son rythme, et ceci se répète quatre fois dans les mêmes conditions.

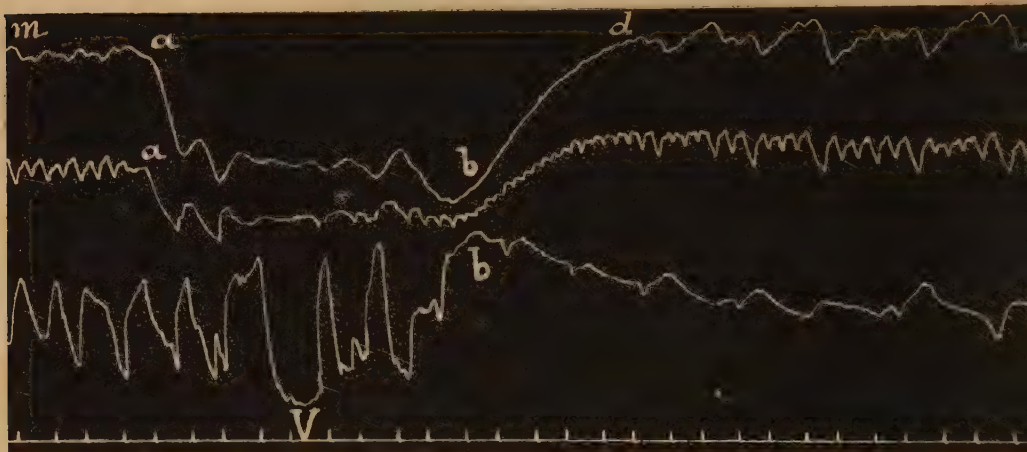


Fig. 51. — Comme le précédent tracé.

Les tracés 50 et 51 étaient trop bons et trop démonstratifs, pour que nous ayons hésité à les faire reproduire. Ils montrent mieux que notre description ce que les vomissements produisaient chaque fois sur les fonctions que nous étudions.

Comme précédemment, nous renvoyons à la page 207, pour la suite de cette fort intéressante expérience.

EXPÉRIENCE CXI (21 décembre 1892).

Chien, pesant 24 kilogrammes, dont on inscrit la pression, la respiration et le tracé sphygmographique.

La toute première partie du tracé 52, jusqu'en *a*, pour la



Fig. 52. — Premiers effets d'une injection veineuse de 5 milligrammes d'apomorphine amorphe.
(Réduct. 1/4.)

courbe manométrique, en *b*, pour le pouls; de même que la respiration, donnent une reproduction de l'état normal des fonc-

tions chez ce sujet ; mais il vient de recevoir, dans la jugulaire, 5 milligrammes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe (fig. 52).

Quarante-huit secondes après, et c'est précisément à ce moment que le fragment 52 a été détaché, la pression se met à baisser la première ; les pulsations sphygmographiques s'accélérent et s'affaiblissent ensuite, cessant presque d'être perceptibles.

La respiration est encore peu modifiée.

En onze secondes, les troubles fonctionnels précédents se

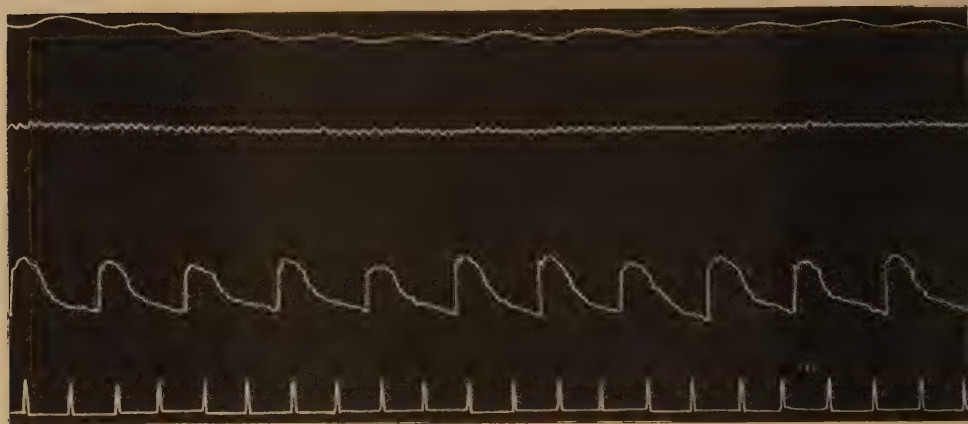


Fig. 53. — 15 secondes après les troubles indiqués sur le tracé précédent (Réduct. 1/4.)

sont accusés, les mouvements respiratoires sont devenus plus superficiels et se sont accélérés. C'est ce que nous montre le tracé 53, détaché pendant cette première phase d'hypotension, conséquence de l'introduction de l'apomorphine amorphe.

Mais, à l'approche du vomissement, après avoir subi quelques oscillations, la courbe manométrique est remontée, sans qu'il y ait cependant de troubles respiratoires concomitants. Ceux-ci, d'ailleurs, ne se sont pas fait attendre, et, sur le tracé 54, on est en pleine phase nauséuse ; les efforts commencent, et, pour qu'il soit permis de bien suivre la série de modifications qui ont

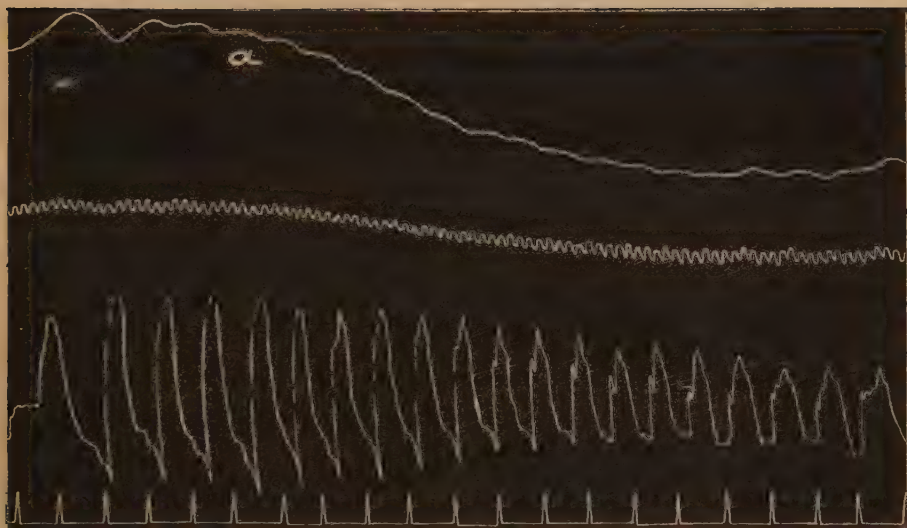


Fig. 54. — Phase nauséuse précédant le vomissement.

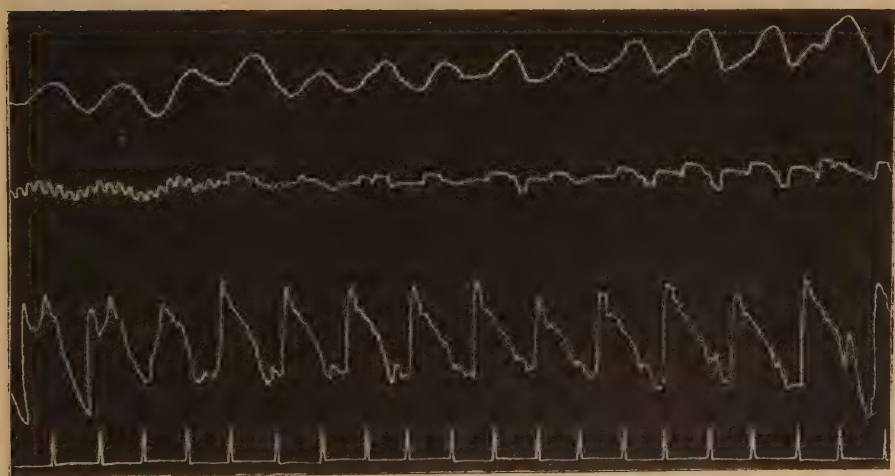


Fig. 55. — Suite immédiate du tracé précédent.

précédé et accompagné l'effort final, nous avons fait reproduire trois fragments de tracé qui se suivent sans aucune interruption, l'un étant la continuation immédiate de l'autre.

On voit la pression retomber au moment des efforts; les pulsations se ralentir et devenir irrégulières; enfin la courbe subir



Fig. 56. — Suite immédiate du précédent. Au moment du vomissement: V.
(Réduct. 1/4.)

une grande chute, à l'expulsion des matières, pour remonter rapidement, tandis que, de nouveau, le pouls devient petit et accéléré.

Dans cette expérience, la dose d'apomorphine injectée dans la veine était faible; les modifications circulatoires qui ont précédé, accompagné et suivi le vomissement ont été importantes et prolongées; voilà pourquoi nous l'avons reproduite.

EXPÉRIENCE CXII (21 avril 1897).

Jeune chien, pesant 14 kilogrammes, sur lequel on se propose d'étudier graphiquement les modifications de la pression,

du pouls et de la respiration, sous l'influence du vomissement provoqué par une dose modérée d'apomorphine.

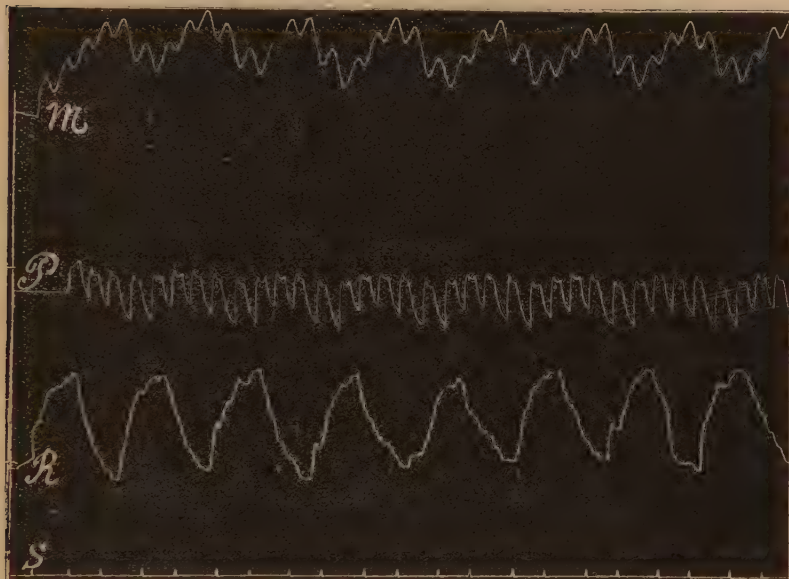


Fig. 57. — Tracé normal d'un chien de 14 kilogrammes, avant injection hypodermique d'apomorphine : M, pression ; — P, pouls ; — R, respiration ; — S, secondes. (Réduct. 1/4).

L'animal en relation avec les appareils est parfaitement calme et on peut inscrire l'excellent tracé normal 1 (fig. 57), où l'on note :

- 186 millimètres de pression ;
- 102 pulsations ;
- 24 respirations.

On injecte alors, dans le tissu conjonctif sous-cutané, 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Deux minutes et demie se passent, après lesquelles soudainement, le rythme des pulsations sphymographiques se modifie ; ces pulsations s'accroissent et s'affaiblissent pendant que la courbe manométrique subit des oscillations assez accusées.

Les mouvements respiratoires, accélérés aussi, ont moins d'amplitude.



Fig. 58. — Tracé pris deux minutes après une injection hypodermique de 2 centigrammes d'apomorphine cristallisée. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

Tout cela se voit sur le tracé 58, qui indique :
166 à 182 millimètres de pression :
240 pulsations ;
30 respirations.

Cela dure exactement une minute quarante-huit secondes ; puis apparaissent les premières manifestations de l'effort, qui

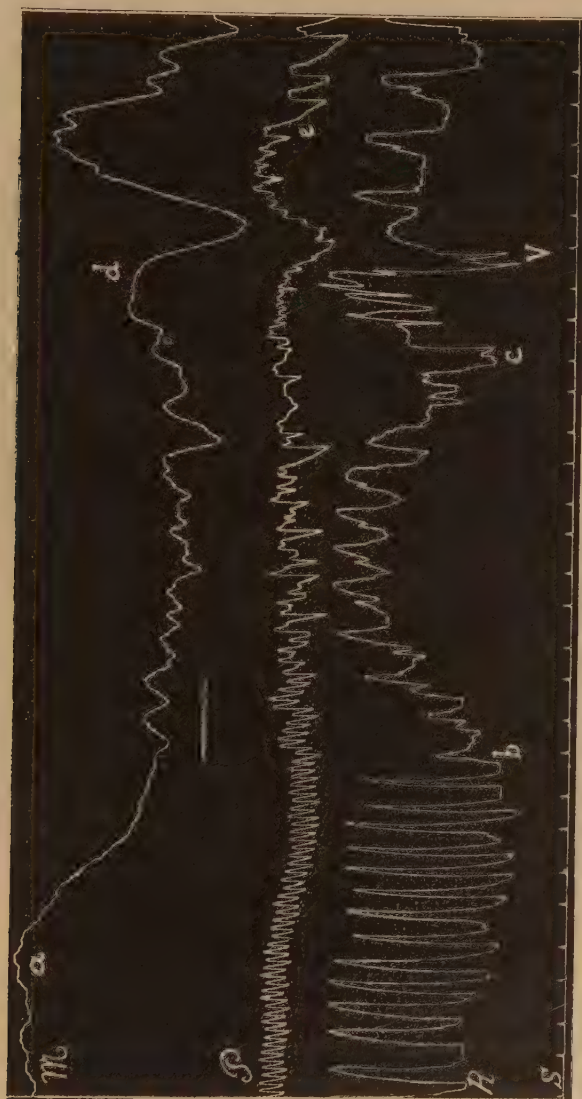


Fig. 59. — Tracé détaché au moment des premiers efforts de vomissements : V. (Réduct. 1/4.)

s'annoncent par l'accélération de la respiration, bientôt accompagnée d'une chute de la pression (fig. 59).

Sur la courbe pneumographique, les irrégularités correspondent à de violents efforts des puissances abdominales et au moment précis des accidents *d* et *c*, l'animal vomit la soupe qu'il a mangée le matin.

Cet état nauséux et les efforts expulsifs persistent et on en voit la suite sur le tracé 60, qui est la continuation immédiate du précédent.

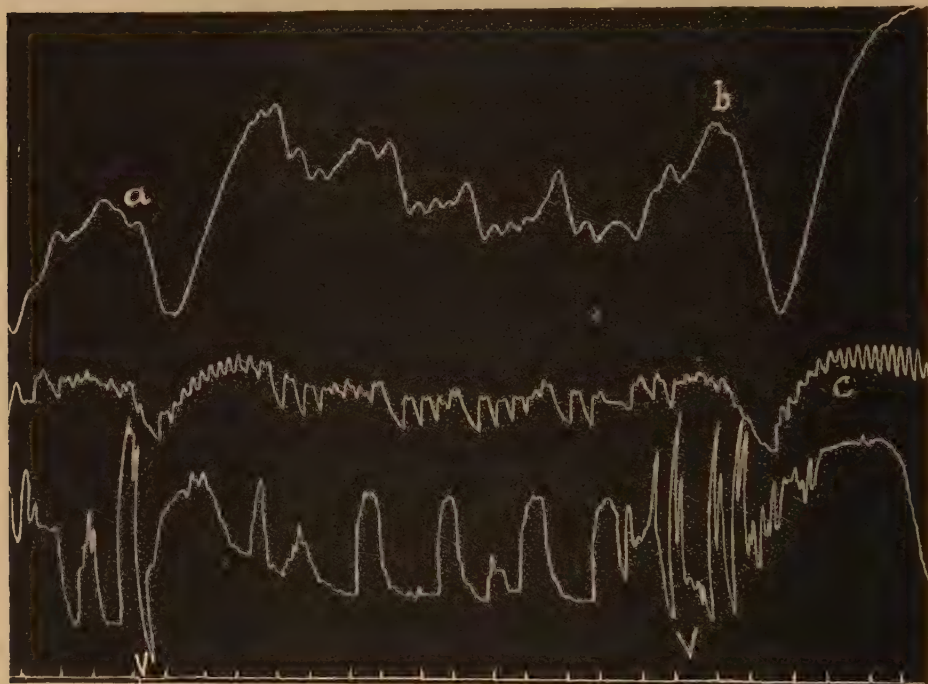


Fig. 60. — Suite immédiate du précédent. — V, V, vomissements.

Sur ce tracé, en *a* et *b*, on voit des efforts expulsifs violents, le dernier suivi du relèvement de la courbe et de l'accélération cardiaque habituelle. Mais cette accélération cardiaque ne dure pas et, sans grande modification de la courbe manométrique, les pulsations sphymographiques reprennent leur énergie, pendant que la respiration devient profonde et plus lente.

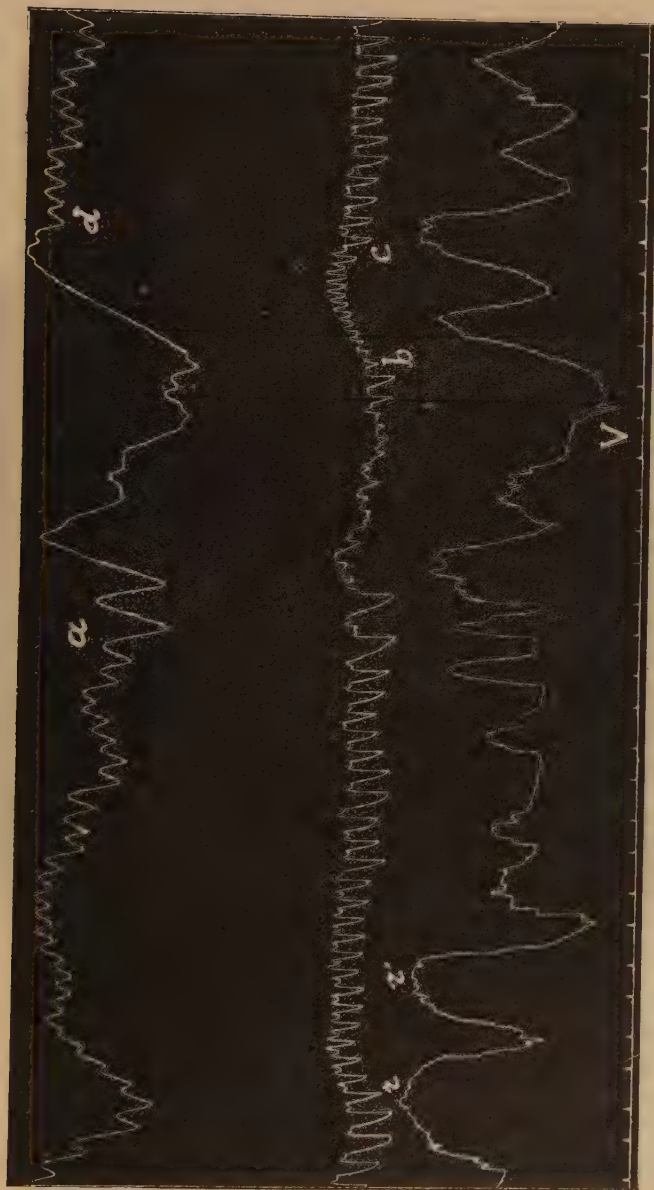


Fig. 61. — Tracé correspondant à la fin d'une période de rémission, jusqu'en a où apparaissent de nouveaux efforts et un vomissement V. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

Après cette série de quatre vomissements successifs, un intervalle de repos complet s'intercale, pendant lequel on note :

182 à 210 millimètres de pression ;

114 pulsations ;

17 respirations.

C'est la fin d'une de ces périodes de repos qui se trouve sur le tracé 61, intéressant d'abord pour cela, puis parce qu'il cor-

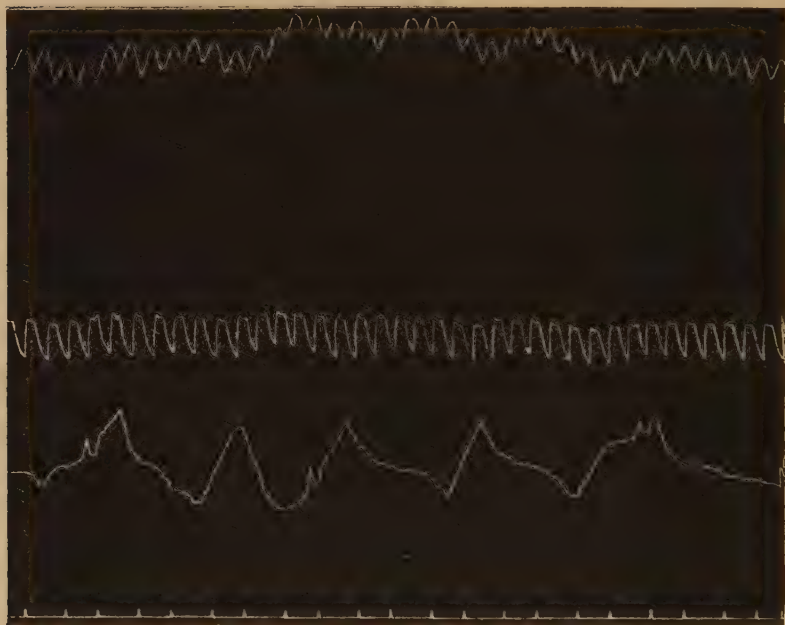


Fig. 62. — Tracé détaché huit minutes après le dernier effort de vomissement. (Réduct. 1/4.)

respond à une cinquième série d'efforts et à un vomissement, qui est indiqué au point *a*. Autre particularité digne d'intérêt, c'est la courte durée de l'accélération des pulsations au moment du relèvement de la courbe manométrique, immédiatement après le vomissement.

On voit qu'en *c* les pulsations ont déjà repris leur amplitude.

Le tracé 62 est détaché huit minutes après les derniers vomissements dont nous venons de parler.

On voit que les suites immédiates de ceux-ci, sur la pression et sur le pouls, ne sont pas considérables et se résument, par rapport à l'état normal, à ceci :

196 millimètres de pression au lieu de 186 ;

108 pulsations au lieu de 102 ;

15 mouvements respiratoires au lieu de 24.

En somme, si la pression est un peu plus élevée, les pulsations sont plus modifiées quant à leur nombre et leur force. Seule la respiration est notablement ralentie.

Mais, renseignés comme nous le sommes sur les suites immédiates de l'état nauséux et des vomissements, nous avons poussé l'expérience plus loin pour savoir si d'autres modifications ne surviendraient pas.

Nous pouvons admettre, en effet, que la totalité de la dose d'apomorphine injectée sous la peau, une fois absorbée, produira chez notre sujet, ce que nous avons vu parfois, c'est-à-dire un peu de stimulation et d'agitation.

Sept minutes se passent depuis nos dernières constatations (vingt et une depuis l'injection hypodermique des 2 centigrammes de médicament), l'animal salive, paraît hyperexcitable, mais n'a pas de mouvements de défense spontanés ; il fait entendre des plaintes et remue seulement les pattes d'une façon périodique. Nous constatons que l'état de la circulation est considérablement modifié.

La pression oscille autour d'un niveau moyen de 184 millimètres, mais les pulsations sphymographiques sont petites et très accélérées ; la respiration elle-même est devenue petite, superficielle et fréquente.

Croyant à la possibilité d'un état nauséux de retour, nous attendons dix minutes encore ; aucune modification ne survient, pas la moindre apparence d'effort, pas de vomissements. Nous terminons donc l'expérience en inscrivant le tracé 63, qui clôt la série et donne :

184 millimètres de pression ;
234 pulsations } par minute.
72 respirations }



Fig. 63. — Tracé détaché quinze minutes après le dernier effort de vomissement.

Nous avons reproduit cette expérience dans tous ses détails, parce que, au milieu de celles que nous possédons, elle nous paraît intéressante.

En dehors des renseignements qu'elle contient, sur les modifications qui accompagnent le vomissement, elle démontre admirablement l'indépendance qu'il y a entre ces modifications et celles qui doivent être mises sur le compte du chlorhydrate d'apomorphine.

Nous ne parlons pas encore des troubles prémonitoires, car nous attendons pour cela d'avoir montré ce qui se passe dans les vomissements réflexes, mais nous

attirons spécialement l'attention sur les suites lointaines de l'administration de l'apomorphine et de ses premiers effets nauséeux.

Tant que la totalité de la dose n'a pas été absorbée, nous pouvons voir que, malgré cinq efforts de vomissement consécutifs, l'état de la pression et du pouls a peu changé ; la respiration seule est plus lente. Mais la dose étant un peu forte, pour la taille et l'âge du sujet, nous avons vu apparaître les troubles de la dernière phase, que nous n'hésitons pas à mettre sur le compte du médicament, car dans les expériences où nous avons employé des doses faibles, ces derniers troubles ont très généralement fait défaut.

Ce détail est important, nous le soulignons ici et y reviendrons bientôt, lorsque nous nous livrerons à l'interprétation générale de ce que nous avons vu, relativement à l'influence du vomissement sur la pression, le pouls et la respiration.

III. INFLUENCE DES VOMITIFS RÉFLEXES

EXPÉRIENCE CXIII (5 janvier 1893).

Un gros chien de 21 kilogrammes est fixé sur la table et on enregistre pression, pouls, respiration.

Afin de permettre la comparaison, nous détachons le tracé normal (fig. 64), où nous notons :

- 144 millimètres de pression ;
- 72 pulsations ;
- 23 mouvements respiratoires.

Se servant de la sonde œsophagienne, introduite jusque dans l'estomac, on administre à l'animal une dose vomitive de sulfate de cuivre, en solution aqueuse.

Quatorze minutes s'écoulent sans qu'on voie apparaître la

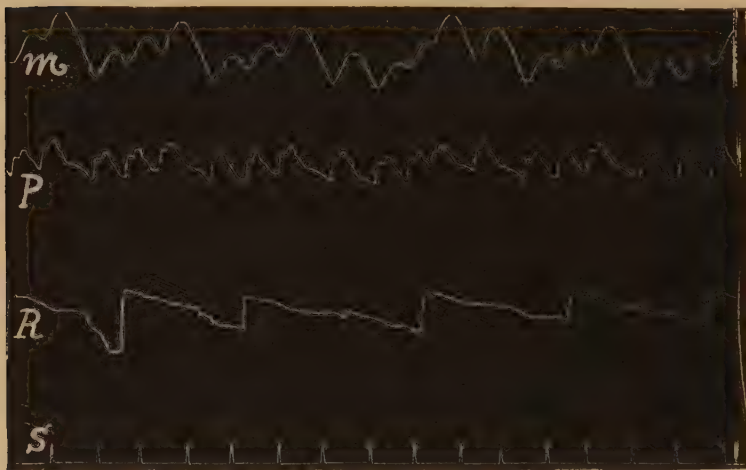


Fig. 64. — Tracé normal de la pression M, du pouls P, et de la respiration R, d'un chien, avant administration du sulfate de cuivre. (Réduct. 1/4.)

moindre modification ; mais après ce temps, le chien se lèche, il salive abondamment et déglutit souvent. Le rythme respiratoire se modifie et le cœur s'accélère légèrement ; les pulsations ont à peu près même énergie et la pression a peu varié ; elle conserve le niveau moyen de 139 millimètres avec peu d'oscillations.

En a (fig. 65), surviennent de grands et violents efforts, qui mettent en jeu toutes les puissances respiratoires ; la courbe pneumographique en donne une idée ; pendant ce temps les impulsions cardiaques, grâce à un sphygmoscope très sensible, prennent une grande amplitude.

Dans cette expérience, cette dernière particularité est fort remarquablement indiquée, ainsi que le ralentissement du cœur qui n'a plus que 66 contractions par minute.

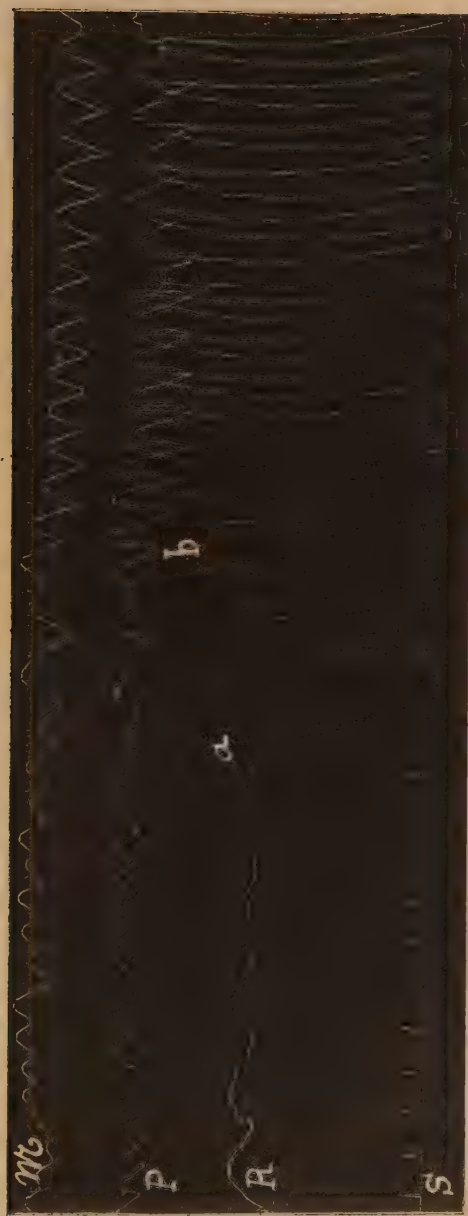


Fig. 65. — Etat nauséeux consécutif à une administration de sulfate de cuivre par la bouche : M, pression;
P, sphygmographe; — R, respiration .(Réduct. 1/4.)



Fig. 66. — Suite immédiate du tracé précédent, correspondant à un effort de vomissement. (Réduct. $1/4$.)

Le tracé 66 est, sans interruption, la suite immédiate du tracé 65, il est donc facile de suivre la série des troubles jusqu'à l'effort final, qui survient en V, s'accompagne de la chute simultanée de la courbe manométrique et est suivi immédiatement du relèvement de la pression, de l'accélération du pouls avec ralentissement et augmentation de l'amplitude des soulèvements thoraciques. A ce moment, nous notons en effet :

164 millimètres de pression ;

138 pulsations ;

18 respirations, grandes.

Avec des intervalles de repos plus ou moins grands, l'animal vomit encore cinq fois ; puis cesse de présenter des nausées et n'a plus le moindre effort. On l'observe encore dix minutes et l'on constate que, quant à leur valeur, la tension artérielle et le tracé sphygmographique ont fort peu changé ; la première est un peu plus élevée qu'à l'état normal, 158 millimètres au lieu de 144, mais nous devons faire remarquer que cette tension normale était un peu faible.

Les mouvements respiratoires sont les plus modifiés ; ils ont plus d'amplitude, et on en compte 16 au lieu de 23 par minute.

D'ailleurs, l'expérience suivante, réalisée dans des conditions meilleures, nous renseignera sur ce point

Parmi nos essais, nous avons choisi celui-ci, surtout à cause de la netteté des modifications du pouls au moment des efforts.

EXPÉRIENCE CXIV (10 janvier 1895).

Chien, 17 kilogrammes. — Inscription des tracés manométriques, sphygmographiques et pneumographiques.

On prend le fragment de tracé 67 qui donne l'état normal des fonctions étudiées, et, au moyen d'une sonde œsophagienne, on introduit dans l'estomac 1 gramme de *sulfate de cuivre* en dissolution dans 20 grammes d'eau. Avant de retirer la sonde, on verse encore 30 grammes d'eau ordinaire.

Dix bonnes minutes s'écoulent sans aucune modification apparente; l'animal est toujours très calme, très tranquille et n'a pas le moindre mouvement de défense. Cependant, peu à peu, on voit que les pulsations sphymographiques s'accélèrent et s'affaiblissent notablement : les oscillations de la pression sont moins régulières comme, du reste, les mouvements respiratoires

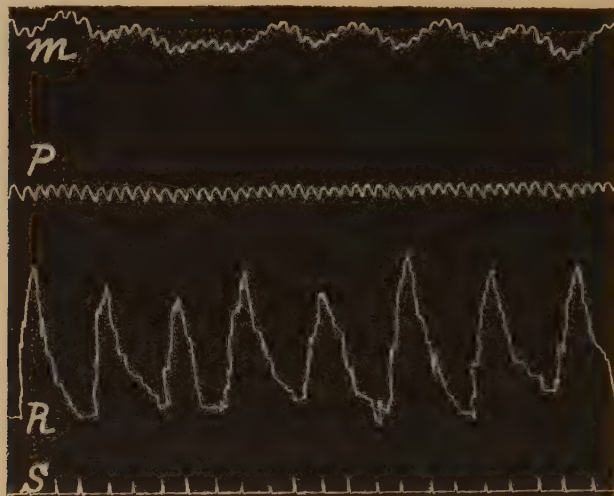


Fig. 67. — Tracé normal de la pression *m*, du pouls *P*, et de la respiration *R*, d'un chien, avant injection du sulfate de cuivre.

qui commencent à prendre plus d'amplitude; le sujet salive abondamment et fait de fréquentes déglutitions

C'est à cette phase, qui précédait d'une minute et demie la période des efforts, que nous détachons le tracé de la figure 68.

Brusquement, comme le montre le tracé 69, surviennent en *a* une série d'efforts qui modifient la pression et le pouls et se terminent par un vomissement *V*, avec hypotension brusque, suivie presque aussitôt du relèvement de la courbe.

On peut voir que, à la suite de ces efforts, les respirations sont profondes, amples, comme il est habituel de l'observer dans ces cas-là et dans l'effort en général.

Notre sujet reste ainsi en état de nausée et de vomissement,

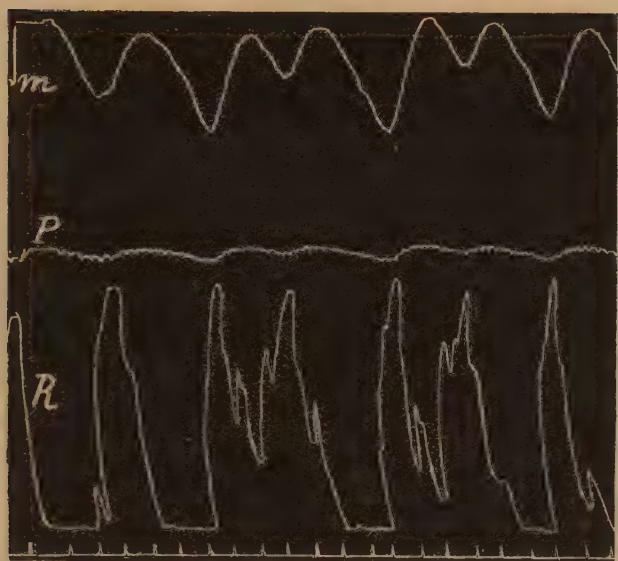


Fig. 68. — Phase nauséuse; deux minutes avant le vomissement provoqué par le sulfate de cuivre. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

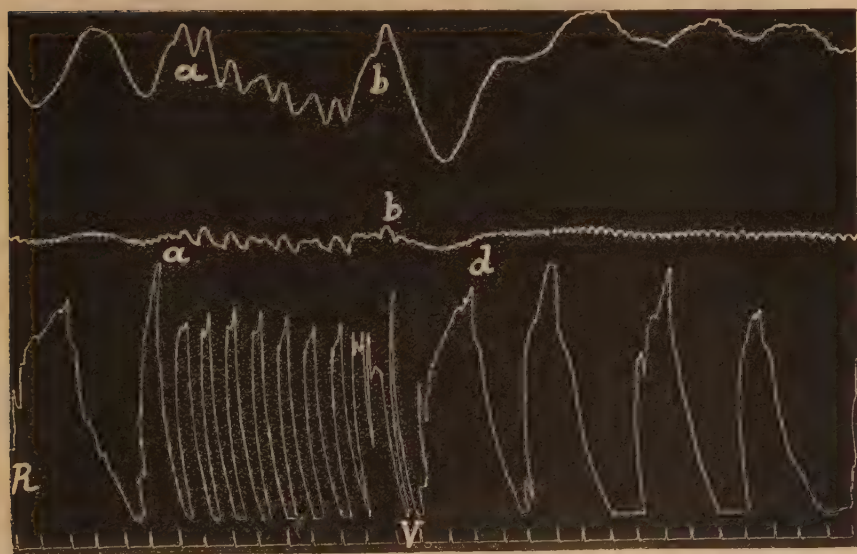


Fig. 69. — Vomissement réflexe provoqué par le sulfate de cuivre. (Réduct $\frac{1}{4}$.)

pendant quinze bonnes minutes; les efforts se succèdent, plus ou moins rapprochés, parfois séparés par des intervalles assez longs, pendant lesquels le sujet semble complètement revenu à l'état normal. Il est calme, respire tranquillement, sans agitation, et ne se défend toujours pas.

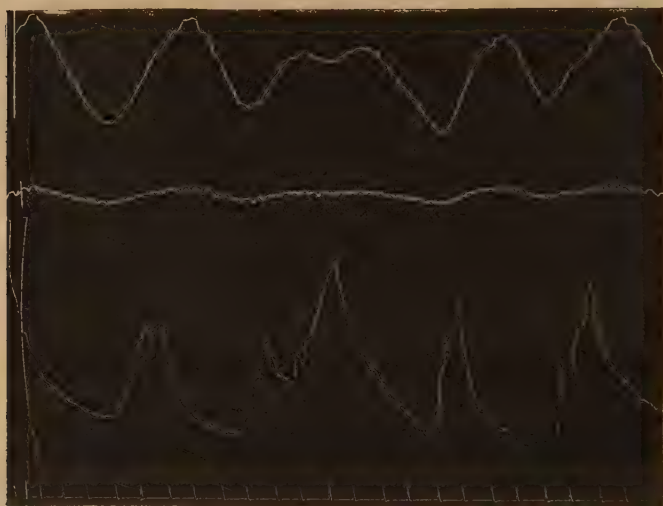


Fig. 70. — Etat des fonctions; étudié entre deux séries de nausées et de vomissements.

Au cours d'un de ces intervalles, intercalé entre deux séries de vomissements très violents, nous détachons le tracé 70 qui nous montre une légère tendance à l'hypotension, avec accélération et affaiblissement des pulsations sphymographiques.

Désirant connaître les modifications de la pression pendant la phase dite de réaction, pendant que l'animal, complètement débarrassé de l'influence nauséuse, n'a plus de vomissements du tout, nous poussons l'expérience assez loin et inscrivons le fragment de tracé 71, quinze minutes après le dernier effort.

Si l'on compare ce tracé au tracé normal (fig. 67), on voit d'abord que les mouvements respiratoires ont pris une plus grande amplitude et sont plus lents. L'influence manifeste qu'ils

exercent sur la courbe manométrique se traduisant par de grandes oscillations plaide en faveur d'une grande liberté vasculaire et du repos de l'appareil vaso-moteur. D'ailleurs, le niveau moyen de la pression est à peu près le même dans les deux cas, 163 millimètres à l'état normal, 160 après les vomissements ; mais, dans ce dernier cas, les oscillations ont une très grande importance.



Fig. 71. — Phase de réaction, consécutive au vomissement réflexe provoqué par le sulfate de cuivre ; quinze minutes après le dernier effort. (Réduct. 1/4.)

Les pulsations sphygmographiques ont repris leur énergie et sont en nombre à peu près normal, 138 au lieu de 132.

En résumant ces renseignements dans un tableau, nous avons :

	AVANT	APRÈS
Pression. . .	163 millimètres.	160 millimètres.
Pulsations . .	132 par minute.	138 par minute.
Respirations .	21 —	12 —

Par conséquent, les modifications imprimées par le vomissement réflexe, chez les animaux sains, à la pression, au pouls et aux mouvements respiratoires, n'ont pas une égale importance ; ceci ressort de cette expérience et de cinq autres essais semblables réalisés dans les mêmes conditions. Seule la respiration est notablement ralentie.

EXPÉRIENCE CXV (20 avril 1897).

Gros chien de chasse, 19 kilogrammes, dont on inscrit la pression carotidienne, le tracé sphygmographique et la respiration.
— État normal (fig. 72).

164 millimètres de pression.

114 pulsations.

22 respirations.

La sonde œsophagienne étant introduite dans l'estomac, on administre une solution de sulfate de cuivre, en vue de provoquer des vomissements réflexes.

Au bout de douze minutes, les mouvements des côtes deviennent superficiels ; la respiration est surtout abdominale, mais malgré cela, elle est manifestement accélérée ; les oscillations manométriques ont moins de valeur ; le pouls est manifestement ralenti.

Sur la figure 73, qui correspond à cette phase des premiers troubles, pendant laquelle l'animal se lèche, salive abondamment et a des déglutitions fréquentes, on vérifie les faits précédents et on note :

155 millimètres de pression moyenne.

90 pulsations.

0 respirations.

Très brusquement, presque sans modifications transitoires,



Fig. 72 — Tracé normal pris avant l'administration du sulfate de cuivre.
(Réduct 1/3.)

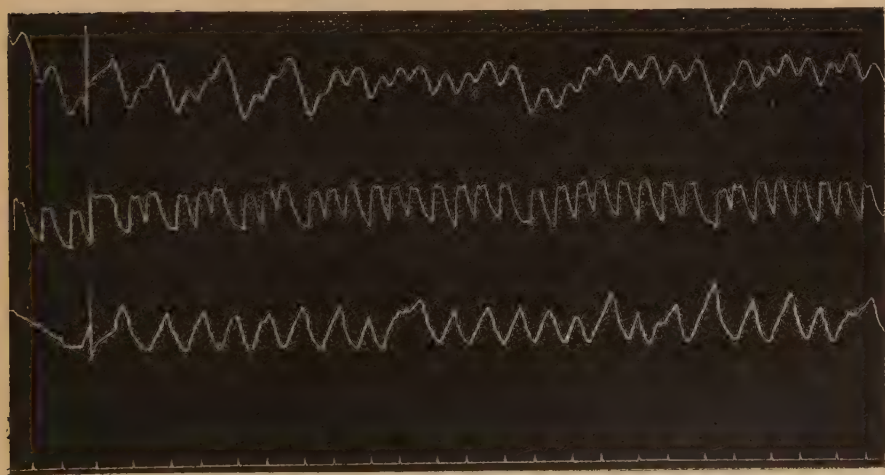


Fig. 73 — Douze minutes après l'administration du sulfate de cuivre. (Réduct. 1/3.)

surviennent les efforts de vomissement. En *e*, sur la figure 74,

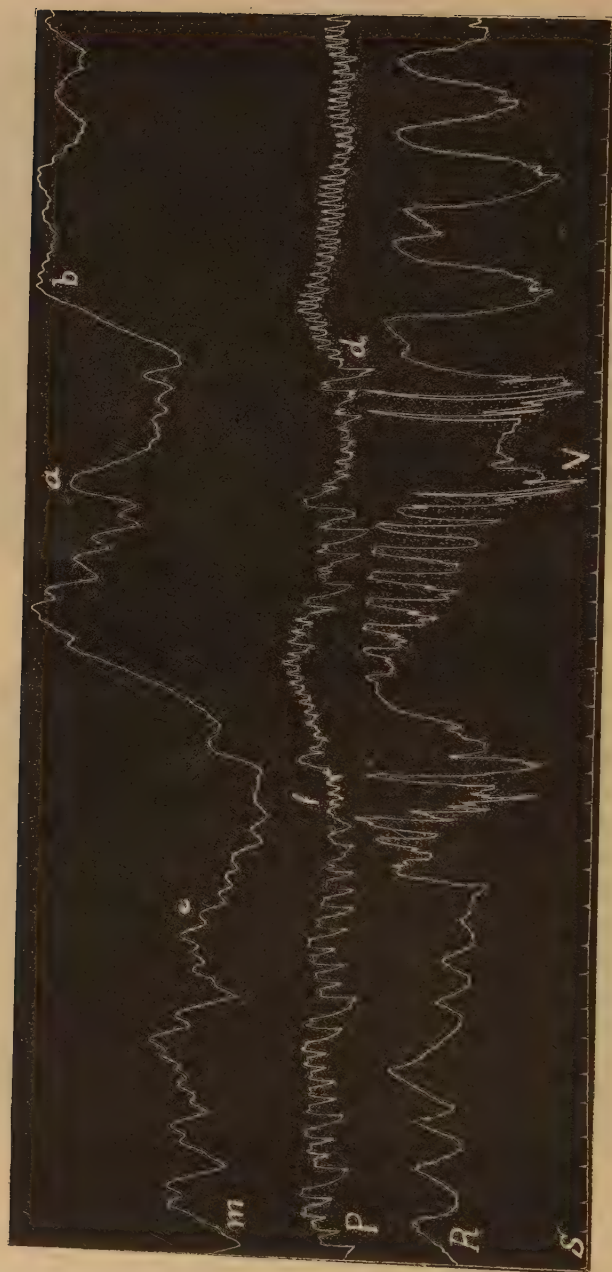


Fig. 74. — Vomissements réflexes provoqués par le sulfate de cuivre.

on voit le tracé pneumographique se troubler, devenir irrégulier, pendant que la pression baisse légèrement.

Mais à la suite d'une large inspiration, pendant laquelle la tension artérielle remonte, quelques efforts s'observent qui se terminent en *a* par l'expulsion des aliments.

Aussitôt, la courbe manométrique remonte, bien au-dessus de son niveau moyen ; le pouls devient petit et accéléré, et les mouvements respiratoires ralentis et profonds, à partir de *d*.

Un intervalle de repos d'une minute environ s'écoule, séparant ces premiers efforts des suivants ; mais les vomissements consécutifs sont accompagnés d'efforts plus nombreux et plus énergiques que les précédents. .

Les figures 75 et 76, dont l'une est la continuation immédiate de l'autre, reproduisent les modifications fonctionnelles ayant précédé, accompagné et suivi une quatrième série d'efforts de vomissement.

Jusqu'à *a*, *b*, *d* (fig. 75), on a l'état des fonctions pendant une phase intermédiaire ; on voit que la pression se soutient bien, mais que le cœur est toujours accéléré :

187 millimètres de pression.

180 pulsations.

22 respirations.

Mais, en *d*, aussi brusquement que la première fois, les puissances respiratoires entrent en jeu, l'animal fait des efforts violents et répétés, pendant lesquels le cœur se ralentit et a des impulsions plus fortes ; la pression ne tombe pas en dessous de 168 millimètres.

Ces efforts durent vingt et une secondes et se terminent par le rejet de matières muqueuses, rejet qui paraît fort pénible et a lieu avec émission d'une plainte.

Aussitôt après, et comme toujours, réascension, brusque de la courbe manométrique, accélération cardiaque, respirations profondes.

Les vomissements se sont espacés de plus en plus, mettant

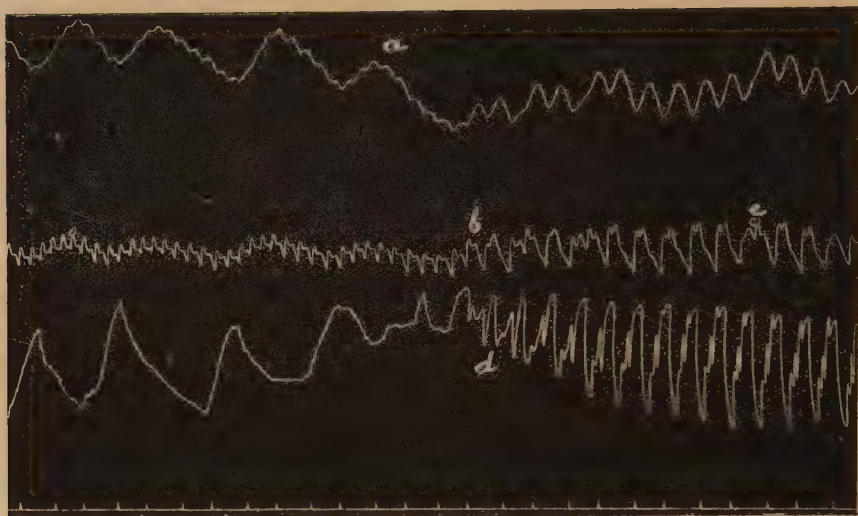


Fig. 75. — Violents efforts de vomissements réflexes, provoqués par le sulfate de cuivre.

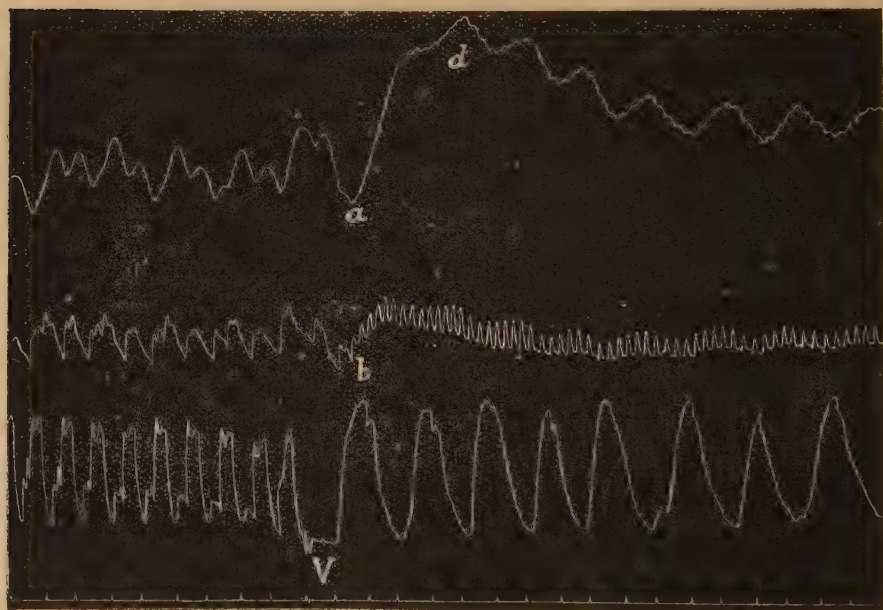


Fig. 76. — Suite immédiate du tracé précédent. (Réduct. $\frac{1}{3}$.)

entre eux 4, 5 ou 7 minutes d'intervalle, mais se reproduisant avec les mêmes caractères.

Le tracé 77 a été détaché dix minutes après le septième effort de vomissement. Il est intéressant à comparer avec le tracé

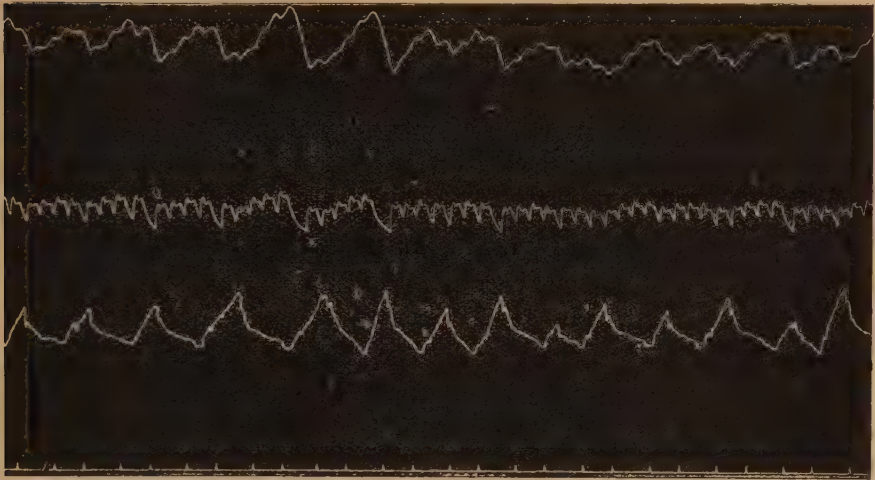


Fig. 77. — Dix minutes après le septième effort de vomissement provoqué par le sulfate de cuivre. (Réduct. 1/3.)

normal, car il montre que les vomissements ont relativement peu modifié la pression et le pouls ; ce dernier est seulement un peu plus faible, mais on note :

169 millimètres de pression au lieu de 164.	
120 pulsations	— 114.
36 respirations	— 22

Contrairement à ce que nous avons vu dans les précédentes expériences, la respiration est plus accélérée qu'à l'état normal ; mais ceci provient peut-être de ce que l'influence nauséuse n'avait pas encore complètement disparu.

Dans les cas où l'appareil cardio-vasculaire est déjà profondément troublé, lorsque le système des vaso-

moteurs est soumis à des influences toxiques qui l'ont paralysé ; lorsque, de ce chef, la pression artérielle est tombée à un niveau inférieur qu'elle conserve, les vomissements apportent, aux fonctions que nous étudions, des modifications qui paraissent surtout liées aux efforts respiratoires qu'ils produisent.

C'est ce que nous avons remarqué souvent au cours de nos études sur les empoisonnements par les toxines microbiennes et, tout récemment encore, à la suite de l'injection veineuse d'un liquide organique putréfié :

Cette injection avait déterminé très rapidement une chute de la tension artérielle, de 161 millimètres à 96, et une accélération avec affaiblissement des pulsations sphymographiques, de 70 à 216. La respiration était devenue aussi très superficielle.

L'animal n'avait plus que 58 millimètres de pression, lorsque des efforts de vomissements, provoqués par les toxines, se sont montrés et ont fait remonter la pression à 108, pendant que le pouls augmentait de force et se ralentissait. Au moment même de l'expulsion des matières, les troubles ont été absolument ceux que nous avons décrits, mais immédiatement après, la pression est retombée brusquement et très bas.

L'expérience suivante est la reproduction d'un cas absolument analogue.

EXPÉRIENCE CXVI (21 mai 1897).

Un chien étant immobilisé, on inscrit la pression, le pouls, la respiration et on injecte, dans la veine fémorale, du suc thyroïdien, altéré et exhalant une franche odeur de poisson avarié.



Fig. 78. — Troubles cardio-vasculaires produits par une injection veineuse de liquide organique putréfié : P, sphygmographe ; — M, pression ; — R, respiration ; — S, secondes ; zéro, pour la pression. — Tracé détaché avant une période de vomissement qui s'annonce en *h*, par une légère chute de la courbe manométrique. (Réduct. 1/3.)

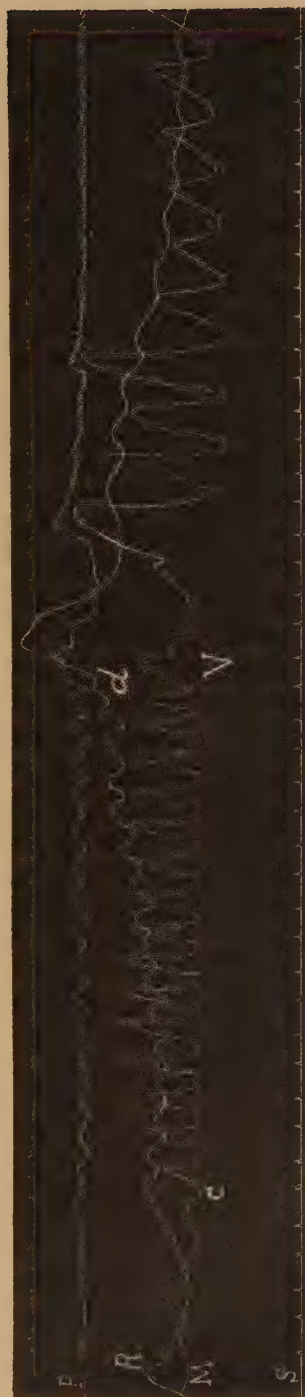


Fig. 79. — Vomissements produits, en pleine phase d'hypotension vasculaire, par des toxines de la putréfaction : P, M, R, S, même signification ; — V, vomissement. (Réduct. 1/3.)

Cette injection a produit l'accélération cardiaque, l'hypotension, etc.; on la renouvelle, pour accuser les troubles, espérant arriver jusqu'à la production d'effets vomitifs.

Ceux-ci se sont montrés, comme nous l'espérions, sept minutes après la dernière injection et se sont répétés plusieurs fois.

Nous avons détaché le tracé 78 dans une phase qui précède immédiatement un vomissement; de *a* en *b*, on a l'état de la tension à la suite de la double injection, mais en *b* la courbe manométrique commence à descendre; c'est le prélude des efforts respiratoires; qui commencent en *c* (fig. 79).

Sur le tracé 79, on voit qu'aux approches de l'effort expulsif, la pression remonte lentement; on dirait que les mouvements des côtes, qui lui impriment des accidents, jouent le rôle de pompe et déterminent l'ascension progressive qu'on note jusqu'en *d*, où la courbe s'élève brusquement, lors du dernier effort expulsif, pour retomber ensuite rapidement à son niveau primitif.

Nous n'avons pas hésité à reproduire ces tracés, qui démontrent quelle peut être l'influence des efforts de vomissement, sur la pression artérielle abaissée par une intoxication préalable.

IV. SYNTHÈSE DES EXPÉRIENCES PRÉCÉDENTES

En résumé, de ces différentes recherches expérimentales sur les modifications circulatoires et respiratoires qui précèdent, accompagnent et suivent le vomissement, il ressort d'abord que les effets vomitifs de l'apomorphine s'annoncent toujours, par des troubles prémonitoires ayant une certaine valeur. Ce n'est donc pas, comme on l'a prétendu parfois, un vomitif simple, rapide et anodin, dont l'action serait débarrassée des multiples modifications et troubles fonctionnels qui caractérisent la nausée.

Ces troubles, d'ailleurs, ont habituellement d'au-

tant plus d'importance et de durée que les doses sont plus faibles et justes, suffisantes pour provoquer le vomissement.

Il est très exceptionnel, nous l'avons cependant observé et c'est possible, de voir les vomissements apomorphiniques survenir brusquement, sans préparation, sans influences cardio-vasculaires appréciables.

Généralement, ces vomissements sont précédés d'une accélération, parfois énorme, avec affaiblissement, des pulsations artérielles ; le pouls devient petit, filant, misérable, quelquefois imperceptible. La tension vasculaire baisse ; la courbe manométrique présente de grandes oscillations.

Immédiatement avant les efforts expulsifs, dans la phase prévomitiv, la respiration devient très irrégulière, les pulsations cardiaques s'espacent et se renforcent, pendant que la pression se maintient en dessous de l'état normal, avec quelques rares mouvements d'élévation.

Au moment même du vomissement, il n'y a plus naturellement à s'occuper des caractères de la respiration, dont les puissances sont mises au service de l'effort expulsif ; le tracé du pouls est excessivement troublé, ainsi que le tracé manométrique, dont la courbe subit une chute soudaine au moment de l'effort.

Enfin, aussitôt après le vomissement, la pression qui avait éprouvé une chute brusque, remonte rapidement, pendant que le cœur s'accélère d'une façon notable et que la respiration devient ample et profonde.

Plus tard, lorsque toute action nauséuse semble avoir cessé, dans la période de réaction, les modifica-

tions dominantes les plus accusées sont habituellement : une tendance à l'hypotension vasculaire, avec accélération du cœur et de la respiration. Mais là, il ne faut pas oublier, lorsqu'il s'agit de l'apomorphine, que ces effets lointains peuvent être plus ou moins sous la dépendance de l'action propre du médicament sur les grandes fonctions ; ce serait une erreur de les mettre exclusivement sur le compte du vomissement, comme lorsqu'il s'agit des médicaments réflexes, dont les effets secondaires sont, du reste, différents de ceux de l'apomorphine.

Les modifications cardio-vasculaires qui accompagnent les vomissements réflexes, provoqués par l'administration de l'ipéca ou du sulfate de cuivre, ont en effet des caractères différentiels assez importants, non pas au moment même du vomissement, mais avant et surtout après.

Les troubles prémonitoires, correspondant à la phase nauséuse, sont encore l'accélération et l'affaiblissement des pulsations sphymographiques, avec de grandes oscillations de la courbe manométrique, qui cependant a beaucoup moins de tendance à descendre que lorsqu'il s'agit de l'apomorphine. La pression artérielle se soutient mieux et ne subit pas des influences aussi déprimantes.

Quelquefois même, mais c'est très rare, les troubles du début sont peu accusés ou se caractérisent par des effets contraires aux précédents (voir expérience CXV), effets que nous donnons comme de beaucoup les plus habituels et les plus typiques.

Nous avons déjà dit qu'au moment même du vomis-

sement, il n'y a pas de différences à signaler entre ce que produisent les médicaments réflexes, et les médicaments centraux ; l'influence de l'effort, à cette période, domine tout et ne diffère pas, dans l'un comme dans l'autre cas. Seule la période de réaction est intéressante, car, avec les vomitifs réflexes, elle n'est pas troublée par des phénomènes généraux dépendant de l'absorption d'un principe actif à électivités multiples.

En général, à la suite des vomissements réflexes, par le sulfate de cuivre ou l'ipéca, nous avons inscrit des mouvements respiratoires plus profonds et plus lents ; de grandes oscillations de la pression artérielle, avec tendance *très modérée* à l'hypotension ; la différence avec l'état normal se chiffrant seulement par 4 ou 5 millimètres en moins. Quant au pouls, il conserve une amplitude normale et s'accélère très légèrement : cinq à dix pulsations en plus.

Naturellement, à ces modifications, qui sont les plus habituelles, il y a des exceptions ; mais ces exceptions même confirment l'importance qu'il faut accorder aux influences cardio-vasculaires et respiratoires qui dépendent du vomissement ou des vomitifs.

Nos tracés nous ont appris que ces influences sont assez considérables ; qu'elles ont, sur des fonctions essentielles, un retentissement qui est loin d'être négligeable, et ils nous ont montré aussi de quelle nature elles sont.

Nos recherches, naturellement, ne s'appliquent qu'aux modifications que l'on peut observer chez des *sujets absolument sains* ; elles nous font connaître les troubles apportés à des fonctions normales, mais ne

doivent peut-être pas être immédiatement utilisées, pour tirer des déductions relativement à ce qui peut se passer chez des individus malades.

Nous avons rarement eu l'occasion de nous renseigner sur l'influence du vomissement, sur un organisme troublé par la maladie ; les renseignements que nous possédons sont donc incomplets, mais suffisants cependant pour nous permettre de rappeler que cette influence est certaine, et que parfois *il faut s'en méfier*.

Nous admettons très bien par exemple, que, chez un fébricitant, dont le cœur est accéléré, le vomissement soit capable de modérer cette accélération et de modifier favorablement les troubles concomitants.

Mais, conformément à ce que la clinique a d'ailleurs appris, si l'administration d'un vomitif peut rendre les plus grands services et n'a pas de suites désagréables, dans la plupart des cas, elle peut quelquefois être très dangereuse.

A cette occasion, nous croyons utile d'insister sur les influences déprimantes cardio-vasculaires que nos tracés ont inscrites, avant et pendant le vomissement ; influences déprimantes qui sont beaucoup plus importantes et plus redoutables avec l'apomorphine qu'avec les vomitifs réflexes.

CHAPITRE III

ACTION DE LA MORPHINE SUR LE CŒUR ET L'APPAREIL CIRCULATOIRE

I. QUELQUES MOTS SUR LES HYPOTHÈSES OU LES FAITS DÉJÀ INDIQUÉS AVANT NOUS

Nous ne pouvons véritablement aborder cette intéressante question, sans revenir brièvement sur l'opinion des principaux auteurs qui s'en sont occupés avant nous et qui, les uns et les autres, sont arrivés à des conclusions parfois assez discordantes, mais pourtant utiles à connaître.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons surtout à la morphine, renvoyant à ce que nous avons dit plus haut, relativement aux effets cardio-vasculaires des apomorphines, chez le chien. On sait que, sur ces médicaments, il y a peu de travaux spéciaux s'occupant de leurs actions circulatoires, et que la plupart des auteurs ne leur reconnaissent même pas d'influences directes sur l'appareil de la circulation. Nous savons maintenant ce qu'il faut penser de cela.

Pour la morphine, il n'en est pas de même.

Classiquement, on admet deux effets diamétralement opposés dans ce qu'elle détermine sur le cœur et la circulation :

1^o Accélération cardiaque avec augmentation légère de la pression sanguine ; 2^o ralentissement du cœur, *affaiblissement* de son énergie et hypotension vasculaire. Mais, quant à la façon dont se produisent ces phénomènes et surtout quant à leur mécanisme, on trouve entre les auteurs des divergences nombreuses.

Les opinions exprimées à propos des effets cardiaques sont très intéressantes à comparer.

L'accélération du début est attribuée, par Gscheidlen, à une excitation des ganglions intracardiaques, automoteurs du cœur ; à la même cause ou à l'affaiblissement des pneumogastriques, pour Nothnagel et Rossbach ; à une action bulbaire, pour L. Calvet.

De Boeck et Verhoogen, contrairement à Gscheidlen, ne pensent pas que les nerfs accélérateurs du cœur interviennent à un titre quelconque, soit dans les changements de pression, soit dans les irrégularités cardiaques.

Enfin, M. Kaufmann semble faire de l'accélération un effet de la paralysie du système modérateur, car, d'après lui, elle s'observe à la suite de l'emploi des doses fortes de morphine, produisant d'abord un ralentissement de courte durée.

Mais, si le ralentissement du cœur lui-même s'explique, pour les uns, par l'excitation des appareils modérateurs dans le bulbe et dans le cœur, tout le monde n'est pas de cet avis.

Bien qu'admettant l'excitation des pneumogastriques, Nothnagel et Rossbach y ajoutent la paralysie des ganglions automoteurs du cœur.

Calvet adopte cette manière de voir.

Picard et Rebatel, qui ont écrit un mémoire spécial sur la question des effets de la morphine sur le cœur, admettent un affaiblissement de l'action du système nerveux excitateur.

D'après eux, la morphine paralyserait ce système, comme elle paralyse la partie du sympathique qui commande aux vaisseaux et à la pupille.

De Boeck et Verhoogen s'expriment dans le même sens et déclarent que la morphine agit sur les ganglions automoteurs du cœur eux-mêmes; qu'elle paralyse l'innervation motrice intracardiaque dans sa totalité, affaiblit la contraction du muscle et diminue la valeur du travail.

Ils en trouvent la preuve, dans une expérience où 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine, injectés par eux dans la veine d'un lapin, ont eu pour effet d'augmenter considérablement l'amplitude de la contraction cardiaque et de diminuer la fréquence des battements; la section des nerfs de Cyon et des vagues ne produisit pas de modifications sensibles du tracé.

Cependant de Boeck et Verhoogen ajoutent qu'il ne leur est pas possible de décider si la morphine agit directement sur les ganglions cardiaques ou indirectement, par excitation des fibres sensibles afférentes à ces ganglions; mais ils rappellent l'expérience ancienne d'Ambrosoli, qui a vu le cœur cesser de battre lorsqu'il plaçait de la morphine directement en contact avec l'endocarde.

De son côté Binz a prétendu aussi que la morphine était un poison du cœur, et Fick a fait, à ce sujet, une constatation qui mérite d'être signalée :

Employant un sphymographe spécial, qui lui permettait d'apprécier la force du cœur, Fick a annoncé que cet organe, en se ralentissant, a, par moment, des systoles incomplètes qui ne parviennent pas à ouvrir les valvules sigmoïdes et ne peuvent pas, par conséquent, se communiquer au système artériel. Il voit, dans ce fait, une manifestation de l'affaiblissement du myocarde et se trouve en parfait accord avec von Basch.

Ce dernier auteur croit, en effet, que cet affaiblissement du cœur est la cause initiale de la baisse de pression vasculaire et de l'augmentation de la pression veineuse.

Enfin, si la plupart des expérimentateurs parlent d'affaiblissement cardiaque par la morphine, Picard signale au contraire le renforcement de l'énergie de cet organe et le rapporte à la dilatation périphérique qui, en facilitant le jeu du cœur, l'amènerait à développer plus de force.

C'est aussi un ralentissement, avec énergie plus grande des pulsations, que M. Kaufmann enregistre comme effet consécutif à l'usage des doses faibles de morphine.

D'ailleurs, les actions cardiaques, dont nous venons de parler, n'ont pas échappé aux auteurs anciens qui ont étudié plus spécialement l'opium. Avec les doses faibles, ils ont noté la stimulation et l'accélération du cœur (Cullen, Hufeland, Murray, Wirthensohn, Haller, S. Bard); par contre, avec les doses fortes, ils ont plutôt déterminé des actions de ralentissement et des irrégularités de rythme (S. Bard, Muzell).

A l'aide du sphymographe, Bordier a établi, chez l'homme, que l'opium augmente l'énergie du cœur; mais nous aurons l'occasion de revenir encore sur les résultats apportés par cet auteur.

Les modifications de la circulation vasculaire par la morphine ont également préoccupé beaucoup les expérimentateurs et les médecins.

Pour Claude Bernard, l'opium et la morphine agissent sur l'appareil vaso-moteur et provoquent la dilatation des capillaires.

Bally voyait les choses très simplement : pour lui, la morphine ne modifie en rien la circulation; mais cette assertion inexacte a été rectifiée, d'abord par Trousseau et Bonnet, qui ont très justement fait observer qu'elle est en désaccord avec l'observation clinique qui démontre la dilatation des vaisseaux.

Gubler est aussi de cet avis et, dans ses commentaires du Codex, il admet que la morphine produit une hyperémie encéphalique, à laquelle cependant il accorde des conséquences un peu trop nombreuses. Cette diminution de la tonicité du système capillaire, il l'attribue également à l'opium, mais Vulpian ne pense pas ainsi et déclare que rien ne démontre d'une façon bien nette que ce médicament fasse dilater les vaisseaux.

Il est regrettable que les études sphymographiques de Bordier n'aient été faites qu'avec l'*opium*; malgré cela, on ne peut pas se dispenser d'en parler, alors même qu'il ne s'agit ici que de la morphine.

Bordier a étudié les modifications de la tension artérielle, chez des individus de l'espèce humaine soumis à l'influence de l'opium; il l'a fait simplement à l'aide du

sphygmographe, mais il a recueilli malgré cela des données qui méritent la citation.

La presque verticalité de la ligne ascendante de ses courbes est d'abord une preuve du renforcement de l'énergie du cœur.

Entre la ligne d'ascension et la ligne de descente de l'un des tracés, il y a un plateau que l'on a interprété en faveur de l'augmentation de la tension artérielle et de l'inertie du système vaso-moteur ; la chose est possible, mais alors nous ne dirons pas, avec l'auteur et ceux qui l'ont suivi, que l'obliquité assez grande de la ligne de descente correspond à un libre écoulement du sang chassé par le cœur, nous y voyons plutôt une démonstration d'un phénomène inverse.

En somme, les tracés de Bordier sont en faveur d'une hypertension vasculaire produite par le médicament ; mais il ne faut pas chercher à leur en faire dire davantage, on s'exposerait à avancer des contradictions, comme du reste cela a déjà été fait.

Le resserrement et la tétanisation des petits vaisseaux sont admis par Gscheidlen, comme effet de début, car ils ne font, pour lui, que précéder la dilatation.

Ayant fait chez le chien des injections veineuses de 15 centigrammes de morphine, en trois doses, Calvet a constaté que chaque fois la pression montait, pour retomber ensuite ; de telle sorte que la dominante pour lui est l'hypotension.

Picard, dans une note sur les phénomènes qui suivent les injections de morphine, inscrit :

1° La dilatation vasculaire ;

2° Il ajoute que le tracé manométrique montre des

mouvements cardiaques plus marqués, parce qu'il y a vaso-dilatation périphérique et diminution des résistances au cours du sang.

Pour cet auteur encore, les effets essentiels sur la circulation vasculaire sont donc le relâchement des capillaires et l'hypotension.

Il revient sur cette conclusion, en collaboration avec Rebatel, à propos de l'action des sels de morphine sur le cœur ; disant que les phénomènes observés par eux sont au nombre de deux :

1^o L'abaissement souvent considérable de la pression moyenne ;

2^o Le ralentissement des battements du cœur, coïncidant avec cet abaissement.

Nothnagel et Rossbach sont catégoriques et, à propos des modifications de la pression sanguine par la morphine, ils reconnaissent deux périodes bien tranchées : une période d'hypertension primitive correspondant à l'excitation des centres vaso-moteurs ; une phase de dépression modérée correspondant au ralentissement du cœur, puis à la paralysie des nerfs vasculaires.

Enregistrant les variations kymographiques, produites par la morphine sur des chiens curarisés, de Boeck et Verhoogen constatent que la *pression artérielle baisse*, en même temps que les battements cardiaques augmentent et que les pulsations deviennent de moins en moins marquées ; ils stipulent que les injections intra-veineuses répétées produisent aussi la chute de pression, mais que l'amplitude des battements cardiaques a des tendances à s'accuser plus nettement, à mesure que les injections s'accumulent.

Pour eux, par conséquent, la morphine dilate les petits vaisseaux ; dilatation persistante et accusée, prouvée nettement par l'examen ophtalmoscopique et par ce fait que non seulement les actions cardiaques, mais aussi les oscillations respiratoires deviennent peu apparentes et même indistinctes dans le tracé kymographique. L'examen ophtalmoscopique, auquel il est fait allusion ici, a démontré la dilatation des vaisseaux rétiniens, ce qui paraît être en contradiction avec les observations de Laborde, Calvet et Fieuzal, lesquels, ayant pratiqué l'examen ophtalmologique chez des chiens soumis à la narcose morphinée, ont constaté une pâleur prononcée de la papille, une véritable anémie des parties profondes de l'œil, dont les artères sont peu visibles, avec légère congestion veineuse.

Pour les uns, par conséquent, la dilatation congestive des vaisseaux rétiniens est la preuve de la congestion de la base du cerveau ; pour les autres, l'anémie papillaire est l'image de l'anémie cérébrale.

Quoi qu'il en soit, les expériences faites par de Boeck et Verhoogen, soit chez le chien curarisé, soit chez le lapin, nous ont intéressé ; le chlorhydrate de morphine s'y présente toujours et exclusivement comme un dépresseur et un vaso-dilatateur puissant ; on n'y voit pas d'action contraire à celle-ci. Mais il est bon de faire constater aussi que les injections ont toujours été faites dans une veine (crurale ou jugulaire), et que les doses, pour cette voie, ont toujours été relativement élevées.

Une remarque en passant : même en faisant la part de la curarisation, nous trouvons que les pressions normales moyennes, enregistrées par le kymographe et

indiquées par de Boeck et Verhoogen, pour le chien comme pour le lapin, sont bien faibles : les chiffres de : 72,90 ; 83,3 ; 87,76 ; 97,4 ; 109,3 ; 112,2 ; 115,2 ; 121,95 ; 126,82 ; 127,8, donnés comme valeur de la pression normale chez des chiens ; ceux de 77,4 et de 78,6, chez des lapins, nous surprennent, d'abord par les écarts normaux et inconnus qu'ils traduisent, ensuite, parce qu'ils sont très en dessous des moyennes habituellement inscrites chez des sujets sains.

Revenant à la morphine, nous ajouterons que Lauder Brunton range la vaso-dilatation des vaisseaux cutanés parmi les premiers effets de ce médicament ; mais, pour lui, la pression sanguine n'est pas sensiblement affectée.

Relativement aux modifications de la vitesse d'écoulement du sang dans les vaisseaux, on est non moins embarrassé :

De Boeck et Verhoogen rapportent des expériences, qui les amènent à conclure que, pendant la narcose morphinique, l'écoulement cérébral n'est pas modifié, mais qu'il y a simplement une répartition différente du sang dans les deux districts basilaire et cortical ; la quantité de sang qui passe par les vaisseaux corticaux est moindre, tandis que celle qui s'écoule par les vaisseaux de la base, dilatés, est augmentée.

En somme, pour ces auteurs, ischémie corticale avec congestion relative de la base, tel est l'état de la circulation cérébrale, sous l'influence de la morphine.

D'un autre côté, Stcherback est non moins affirmatif pour déclarer que, d'après les essais photohémotachométriques qu'il a poursuivis, il y a une diminution dans la quantité de sang qui afflue au cerveau et en sort.

Le ralentissement de la vitesse du courant sanguin paraît être l'opinion à laquelle s'arrête M. Kaufmann, qui parle d'un ralentissement de la circulation capillaire, avec stase, permettant de couper l'oreille du cochon d'Inde morphinisé, sans voir le sang couler.

Nous n'entreprendrons pas une critique plus minutieuse des opinions et des expériences précédentes, qu'il nous a suffi en somme de rappeler, pour montrer qu'il y avait encore largement place pour des études nouvelles. Nous passerons donc immédiatement à l'exposé de nos recherches et des résultats expérimentaux que nous avons obtenus, en nous servant de la méthode graphique.

Ayant opéré sur des animaux d'espèces différentes, nous avons recueilli un nombre assez respectable de documents, qui se prêtent un mutuel concours dans l'interprétation des effets de la morphine sur le cœur et sur la circulation.

II. RENFORCEMENT DE L'ÉNERGIE DU COEUR

PAR LA MORPHINE

Nous avons étudié ce phénomène en inscrivant directement les mouvements du cœur, au moyen du cardiographe à aiguille du professeur Laulanié, de la sonde classique de Chauveau et Marey, et d'une sonde cardiographique, d'un modèle un peu spécial, que nous avons fait construire pour l'exploration du cœur du chien.

Le cardiographe à aiguille de Laulanié est un instrument d'un maniement commode, qui nous a rendu les plus grands services. Nous nous contenterons de rappeler ici, ce que du reste nous avons dit ailleurs, que, pour réussir avec lui et avoir de bons résultats, il importe autant que possible de trouver un sujet d'expérience peu excitable, calme, qui ne s'agite pas trop sur la table, et conserve une immobilité suffisante pour ne pas modifier la position de l'aiguille.

En effet, quand on est dans la nécessité de replacer celle-ci, on peut comprimer plus ou moins le cœur, établir des contacts différents et enregistrer des courbes qui ne sont plus comparables. C'est un écueil que nous avons évité, et, pour ne pas compliquer les choses, nous avons laissé de côté toutes celles de nos expériences qui pouvaient laisser le moindre doute.

Il y a à tenir compte encore des mouvements respiratoires qui, en élevant ou abaissant la paroi thoracique traversée par l'aiguille, déplacent parfois cette dernière et font périodiquement varier le contact de l'extrémité qui repose sur le cœur et de l'extrémité qui est en rapport avec le tambour.

Cependant, comme l'application de l'instrument est fort peu douloureuse, nous avons eu la chance de réussir souvent et d'obtenir, dans nos différentes recherches, des tracés cardiaques très comparables et très démonstratifs. Naturellement la valeur de l'énergie du cœur est fournie par la hauteur des courbes, l'appareil n'ayant subi aucun déplacement soit avant, soit, et surtout, après l'administration du médicament.

C'est dans ces conditions que nous avons d'abord

étudié le renforcement de l'énergie des contractions cardiaques à la suite de l'injection de morphine.

Ce renforcement est général ; nous l'avons observé chez toutes les espèces animales que nous avons soumises à l'influence du principal alcaloïde de l'opium, par injection veineuse ou par injection hypodermique.

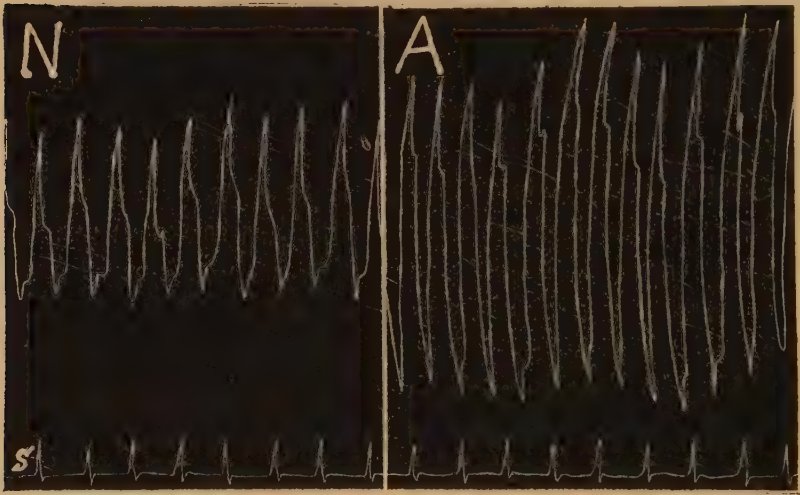


Fig. 80. — Tracé cardiographique pris sur un mouton : N, courbes normales, avant morphinisation ; — A, courbes modifiées par une injection veineuse de 25 centigrammes de chlorhydrate de morphine. (Réduct. 1/4.)

Renforcement du cœur chez les animaux non narcotisés. — Chez le cheval, l'âne, le bœuf, le mouton et la chèvre, que la morphine excite surtout, le renforcement a habituellement plus d'importance que chez le chien ; chez le mouton notamment, nous avons vu les courbes cardiographiques prendre une amplitude double ou supérieure au double de l'amplitude normale.

Le tracé cardiographique de la figure 80 a été

recueilli sur un mouton ; la partie N représente l'état normal de l'impulsion cardiaque, avant l'administration de la morphine ; le tracé A a été détaché dix minutes après une injection veineuse de 25 centigrammes de chlorhydrate de morphine. La simple comparaison des tracés suffit, pour démontrer que, si les contractions cardiaques sont un peu accélérées (90 au lieu de 80), elles ont acquis aussi une énergie considérable.

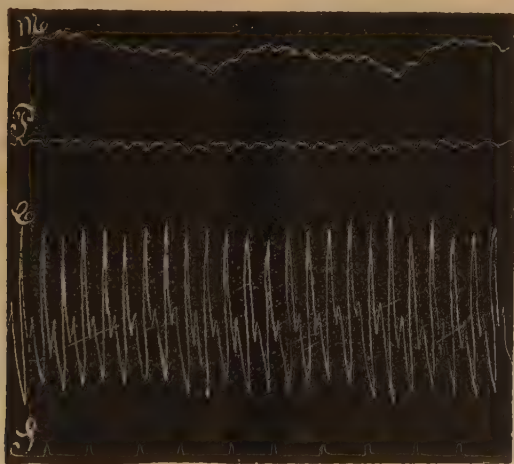


Fig. 81. — Tracé physiologique normal d'une jeune chèvre dont on inscrit la pression carotidienne *m*, le pouls *P*, les contractions cardiaques *C* ; — *S*, secondes. (Réduction 1/6.)

Bien que moins importante, la même modification est aussi évidente sur les tracés des figures 81 et 82. Nous les avons obtenus sur une jeune chèvre de 39 kilogrammes, dont nous inscrivions, à la fois, les courbes cardiographiques, sphymographiques et manométriques.

Dans la veine jugulaire de cette chèvre, nous avons injecté, lentement et en les fractionnant, des doses progressivement croissantes d'une solution de chlorhydrate de morphine à 4 pour 100. Peu à peu nous avons vu, particularité dont il sera question plus loin, la pression s'élever, et d'autant plus que la dose était plus forte. Simultanément le cœur se ralentissait

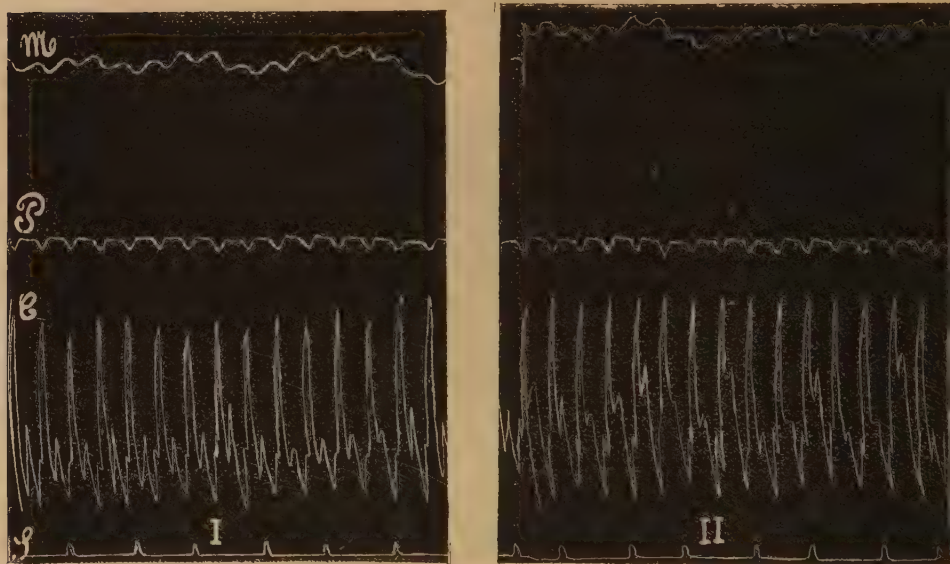


Fig. 82. — Renforcement des impulsions cardiaques, par la morphine, chez une chèvre (comparer avec tracé normal, fig. 81) : I, après injection veineuse de 2 gr. 40 ; — II, après injection veineuse de 8 gr. 80.

un peu, mais surtout se renforçait d'une façon très appréciable.

Ce renforcement de l'énergie cardiaque, enregistré directement, associé à l'augmentation de la tension sanguine intra-vasculaire, a eu pour conséquence une augmentation de l'amplitude des pulsations sphymo-

graphiques, dont la ligne ascendante paraît aussi un peu plus verticale. Les tracés I et II de la figure 82 sont intéressants à comparer avec le tracé normal de la figure précédente. L'un a été détaché après une injection veineuse de 2 gr. 40 ; l'autre, lorsqu'on eut

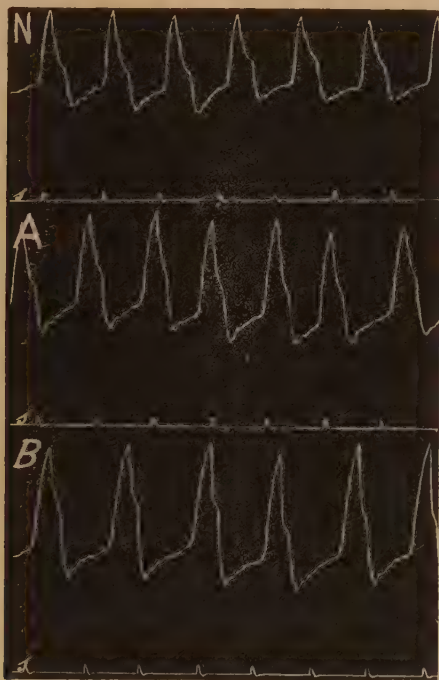


Fig. 83. — Action de la morphine sur le cœur du bœuf (cardiogramme de Laulanié) : N, tracé normal, avant morphine ; — A, première phase de la morphinisation ; — B, deuxième phase ; — s, secondes. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

atteint 8 gr. 80. Ces doses sont évidemment très élevées, mais on sait déjà combien sont résistants les animaux de l'espèce caprine, aux effets de la morphine.

Dans la figure 83 se trouvent, intentionnellement

groupées et superposées, des courbes cardiographiques obtenues chez un animal de l'espèce bovine.

La première courbe, N, correspond à l'état normal du cœur, avant toute administration de médicament.

La phase A nous montre ce que sont devenues les contractions, après une injection veineuse de 28 centigrammes de morphine ; le nombre des pulsations s'est élevé de 50 à 60, mais dans la phase suivante, B, il est retombé à 48. De plus, l'on voit, à l'élévation des courbes, que le cœur a pris plus de force et plus d'énergie.

Chez le cheval, nous avons pu étudier l'action de la morphine sur le cœur, à l'aide de la sonde cardiographique de Chauveau et Marey, qui était tout indiquée pour ce genre de recherche.

Les résultats obtenus ont été conformes aux précédents. Sous l'influence du médicament, nous avons vu les courbes prendre une amplitude plus considérable et le nombre des contractions augmenter.

Le tracé de la figure 84 est celui d'un cheval âgé, mais assez résistant, quoique maigre et peu vigoureux.

Ce tracé, surtout celui du ventricule, n'est pas très bon et manque de la plupart des détails classiques (ce que nous croyons devoir attribuer à une légère flexion du tube intermédiaire, constatée à la sortie de la sonde). Cependant, devant servir de terme de comparaison pour le tracé suivant, il nous a paru suffisant ; on peut facilement apprécier l'énergie des contractions et en compter 60 à la minute.

On injecte alors, dans la jugulaire opposée, 50 centi-

grammes de chlorhydrate de morphine, qui ont pour résultat d'exciter assez rapidement le sujet.



Fig. 84. — Tracé cardiographique pris sur un cheval, avant morphinisation :
V, ventricule droit ; — A, oreillette droite. (Réduction $1/6$.)



Fig. 85. — Tracé cardiographique pris après une injection veineuse de 50 centigrammes de chlorhydrate de morphine (à comparer avec le précédent). (Réduct. $1/6$.)

Mais le cœur est aussi modifié, dans sa force et dans son rythme ; ses impulsions sont beaucoup plus brus-

ques, plus énergiques et certainement plus rapides.

Bien que le second tracé ne soit pas encore très bon, il est démonstratif de l'action de renforcement produite par la morphine, sur la contraction du cœur chez le cheval (fig. 85).

De plus, on compte 95 pulsations au lieu de 60 par minute.

La figure 86 exprime des résultats meilleurs et plus faciles à vérifier, car nous avons superposé les courbes destinées à être comparées. — Il s'agit, dans cette expérience, d'un vieux cheval, très grand, très maigre et usé au point de n'avoir plus la moindre résistance. La sonde du cœur droit étant en place, avant d'injecter la morphine, on inscrit le tracé A, que, malgré tout ce que l'on peut faire, l'on ne parvient pas à obtenir meilleur ; la sonde est enfoncée ou retirée alternativement, rien ne change ; l'oreillette (ligne O) persiste à ne rien donner.

Une première injection veineuse, de 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine, apporte les modifications exprimées par les courbes B. On voit que les contractions ventriculaires ont très notablement plus d'énergie et sont plus précipitées (78 au lieu de 54) ; elles paraissent aussi plus régulières, quant à leur disposition générale et aux détails qu'elles renferment ; de plus, les contractions de l'oreillette, que nous n'avions pas pu obtenir jusque-là, sont indiquées sur la ligne O. Les courbes C ont été inscrites ; après une nouvelle dose de 20 centigrammes de morphine, les contractions ne sont pas plus nombreuses, mais elles paraissent encore plus énergiques.

A } B } C }

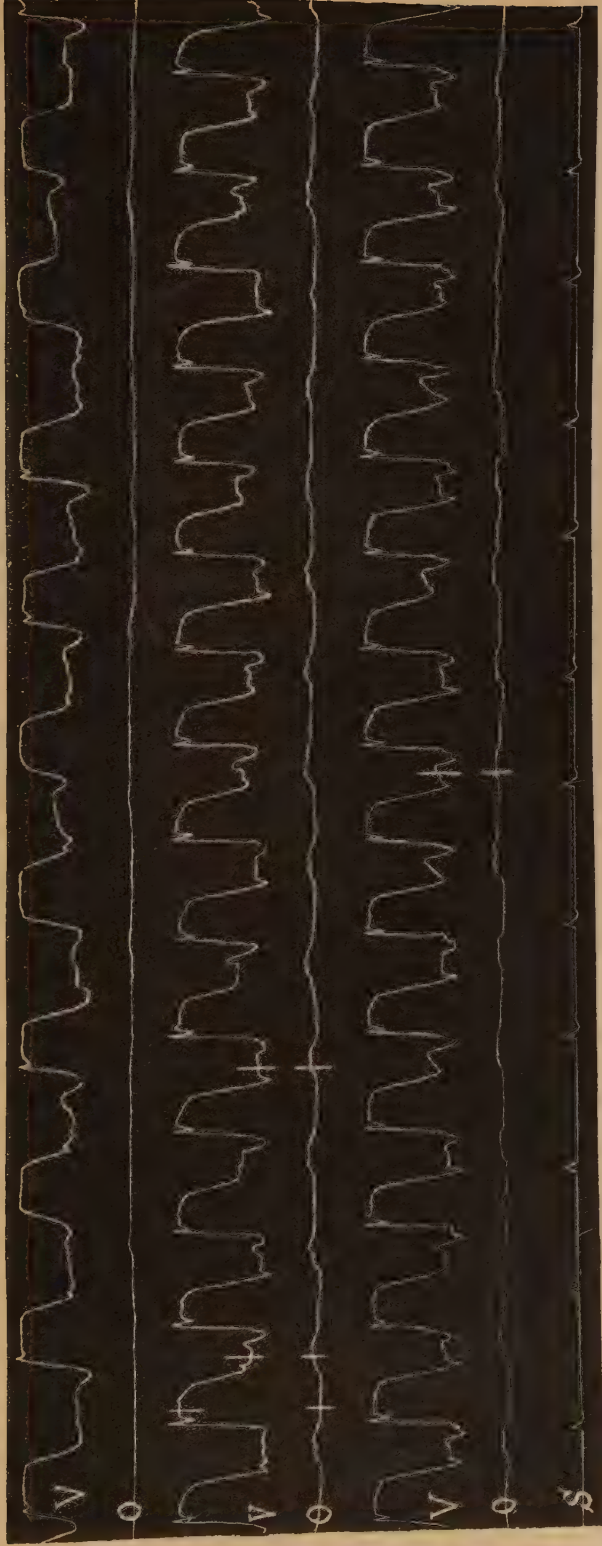


Fig. 86. — Modification du cœur du cheval par la morphine. — Tracé cardiographique; oreillette et ventricule droits : A, avant l'injection de morphine; — B, après l'injection de 20 centigrammes; — C, après 40 centigrammes; — V, ventricule; — O, oreillette; — S, secondes. (Sans réduction.)

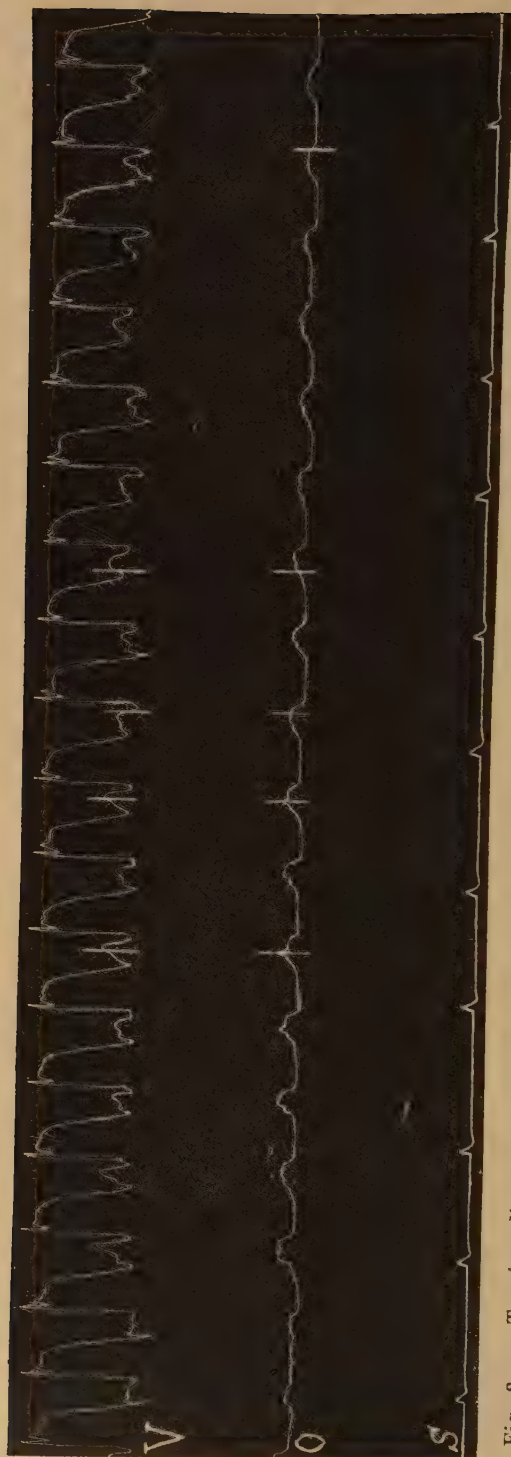


Fig. 87. — Tracé cardiographique faisant suite aux précédents de la figure 86. — Etat du cœur après l'injection de la dose totale de 60 centigrammes de chlorhydrate de morphine : V, ventricule; — O, oreillette; — S, secondes. (Sans réduction),

On termine l'essai, en faisant une dernière injection de 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine, qui renforce encore davantage les impulsions ventriculaires et auriculaires, et porte le nombre des pulsations à 102 par minute. C'est ce que l'on peut vérifier sur le tracé 87 que nous reproduisons isolément et tel que nous l'avons obtenu.

Par conséquent, chez les animaux appartenant aux espèces que la morphine excite, il n'y a pas de doute relativement aux actions de renforcement qu'elle développe sur l'énergie de l'impulsion cardiaque.

Renforcement du cœur chez les animaux narcotisés. — L'énergie du cœur est aussi augmentée chez le chien, et, comme au point de vue pharmacodynamique cet animal est celui qui, dans le cas particulier, se rapproche le plus de l'homme, cette constatation expérimentale a le maximum d'intérêt.

Dans une première série de recherches, nous avons employé le cardiographe à aiguille de M. Laulanié, et voici un spécimen des résultats que nous avons obtenus.

Comme nous l'avons fait, pour les tracés cardiographiques du bœuf, nous avons superposé les courbes, afin de mieux faire ressortir les différences.

La figure 88 est la reproduction d'une expérience, faite dans des conditions excellentes, chez un chien qui a conservé le plus grand calme pendant que s'inscrivaient les modifications de son cœur.

Le tracé N a été détaché avant l'injection. Le tracé de la ligne A a été pris au début du sommeil narcotique, pro-

voqué par une injection hypodermique de chlorhydrate

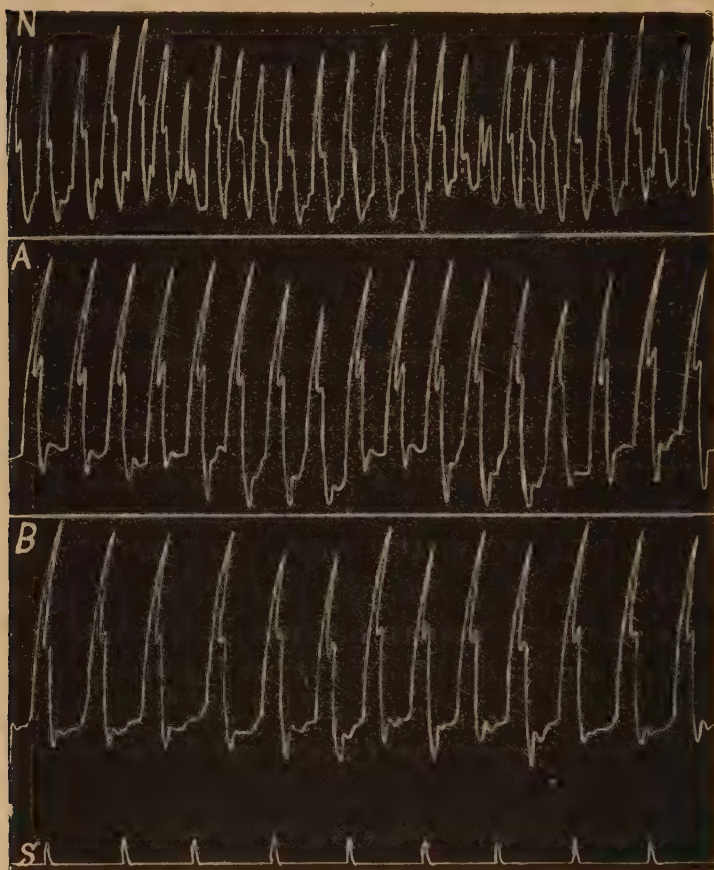


Fig. 88. — Renforcement des contractions cardiaques, par la morphine, chez le chien (cardiographe à aiguille de Laulanié): N, courbes normales; — A, premiers effets hypnotiques de l'injection hypodermique de morphine; — B, l'animal est complètement narcotisé; -- S, secondes. La vitesse des cylindres n'ayant pas varié pendant ces différentes phases, on a reproduit une seule ligne des temps. (Réduction $\frac{1}{4}$.)

de morphine, à raison de 1 centigramme par kilogramme.

Cette phase avait été précédée d'une légère accélération du cœur, dont nous n'avons pas à tenir compte ici.

Mais les courbes du tracé A, comparées aux premières, ont notablement plus de force, plus d'amplitude, comme du reste celles de la ligne B, correspondant à une phase un peu plus avancée du sommeil et à un ralentissement plus important du nombre des pulsations.

En effet on peut, en passant, constater que non seulement le cœur du chien se renforce, mais que, pendant la narcose, il se ralentit. Dans les phases représentées par la figure 88, nous passons de 160 à 110 pulsations et de 110 à 80.

Comme nous le verrons, ces modifications du rythme cardiaque peuvent être plus accusées encore et prendre d'autres caractères que nous avons évités intentionnellement ici, en détachant nos tracés avant d'être arrivé à une narcotisation plus profonde.

Les renseignements fournis par le cardiographe à aiguille de M. Laulanié sont très démonstratifs; nous avons cherché cependant à les compléter au moyen d'un instrument explorant directement les pressions intérieures du cœur.

N'ayant pas très bien réussi avec la sonde cardiographique pour chien, construite sur les indications de M. le professeur agrégé Gley, nous avons fait établir un appareil beaucoup plus simple, à ampoule unique ventriculaire, qui, pour ce que nous cherchions, nous a donné des résultats suffisants.

En effet, il nous a semblé que, pour la plus grande



Fig. 89.

partie des essais de pharmacodynamie qu'on peut avoir à poursuivre sur le chien, comme sujet d'expérience, l'exploration du cœur étant la plupart du temps comparative d'un état modifié à l'état normal, on peut se contenter de la pression intraventriculaire et négliger souvent la pression auriculaire ; libre, si besoin est, d'avoir recours aux instruments qui la donnent. N'ayant qu'une seule ampoule exploratrice, la construction de l'instrument n'est pas compliquée ; on peut employer des tubes dont le diamètre intérieur est assez large, et donner à l'ampoule même une disposition qui la rende beaucoup plus sensible.

C'est ce que nous avons réalisé, dans la construction de notre explorateur cardiographique du ventricule droit, pour le chien.

Le dessin ci-contre (fig. 89) montre qu'il se compose d'un simple tube droit, terminé par un anneau, à rainure qui supporte quatre petits ressorts, maintenus écartés et indépendants les uns des autres.

Fig. 89. — Sonde cardiographique pour le ventricule droit du chien : A, sonde nue dont les ressorts sont libres ; — B, ampoule montée, pourvue du doigt de gant ; prête à être introduite dans le cœur.

Ces quatre ressorts servent de charpente élastique à notre ampoule exploratrice, qu'un doigt de gant en caoutchouc, souple et de calibre approprié, complète très simplement et transforme en réservoir d'air clos, après ligature hermétique dans la rainure.

L'introduction de cette sonde dans le cœur se fait aisément, même dans la jugulaire de chien ne pesant pas plus de 15 à 19 kilogrammes, et les résultats que l'on obtient sont généralement bons. On peut d'ailleurs, et c'est ce que nous sommes en train de réaliser, avoir un jeu de sondes de calibres variables et adaptés aux dimensions des jugulaires de chiens de tailles très différentes.

La disposition donnée à la charpente de l'ampoule exploratrice permet, en effet, de réduire son diamètre en lui conservant assez de sensibilité.

Avant d'appliquer notre instrument à une expérience relative au sujet que nous étudions, nous nous sommes renseignés sur la nature et les caractères des courbes qu'il fournit ; sur la figure 90, qui est une reproduction, en grandeur naturelle, d'un tracé obtenu par introduction de l'ampoule dans le ventricule droit

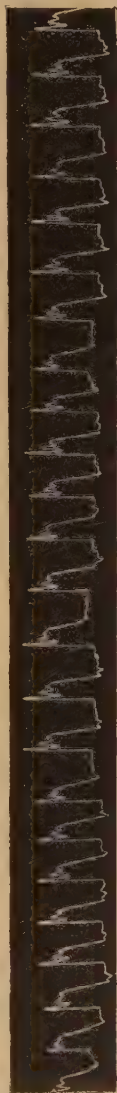


Fig. 90. — Spécimen d'un tracé du ventricule droit du chien, obtenu avec notre sonde à ressorts libres. (Grandeur naturelle, exactement.)

d'un chien de 17 kilogrammes, on voit que, si toutes les courbes ne sont pas également bonnes, la plupart des accidents des cardiogrammes peuvent se retrouver; le remplissage du cœur, les vibrations auriculo-ventriculaires, la clôture des sigmoïdes, etc.

EXPÉRIENCE CXVII (8 mai 1897).

Chien terre-neuve, jeune et vigoureux. — Introduction de l'explorateur cardiographique du ventricule droit.

Pour une raison qui nous échappe, le tracé obtenu manque d'amplitude (fig. 91); les accidents sont peu accusés bien que distincts.

On injecte, sous la peau, une solution de chlorhydrate de morphine (2 centigrammes par kilogramme).

Les premiers effets produits sur le cœur, indiqués sur le tracé 92, sont des effets d'accélération, sans renforcement encore bien apparent; mais entre les courbes classiques nous voyons, de plus, des accidents, des soulèvements avortés qui correspondent probablement à des systoles incomplètes. Nous les retrouverons plus loin accolés aux contractions.

Nous laissons l'animal s'endormir complètement et, une heure après la médication, nous détachons le tracé 93, dans lequel l'action de renforcement est fort apparente, bien que proportionnellement moins nette que celle que nous avons enregistrée avec le cardiographe à aiguille de Laulanié. Néanmoins, la comparaison avec le tracé normal ne laisse pas de doute sur la vérification de l'effet que nous étudions.

En passant, nous attirons l'attention sur les accidents qui suivent certaines systoles, et sur les irrégularités de rythme du cœur, qui se voient sur le même tracé et que nous rencontrerons encore plus loin.

Les explorations directes du cœur, auxquelles nous nous

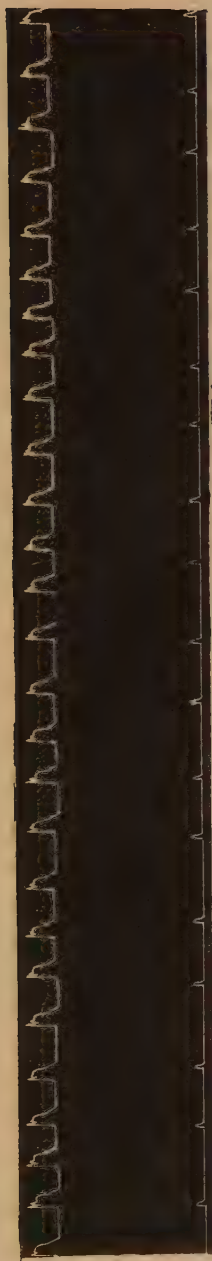


Fig. 91. — Tracé cardiographique avant l'injection de morphine. (Grand natur.)

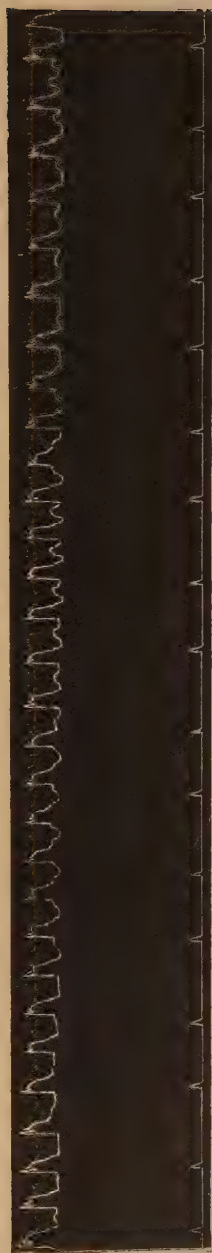


Fig. 92. — Premiers effets d'une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine
(2 centigrammes par kilogramme) sur le cœur du chien. (Grand. natur.)

sommes livré, concordent toutes aux mêmes résultats et sont confirmatives les unes des autres. Leur emploi représente certainement le meilleur moyen de démontrer d'une façon définitive les effets toni-cardiaques de la morphine, sur lesquels les classiques paraissent avoir insisté fort peu.

Cependant, ces effets pouvaient être fort bien appréciés à l'exploration externe du choc, devenue si courante en clinique, voire même à la simple exploration du pouls.

Bordier n'a pas procédé autrement, pour avancer que l'opium renforce l'énergie du cœur et c'est sur des tracés sphymographiques qu'il a basé cette assertion.

Nous admettons parfaitement que des facteurs autres que le cœur influencent les pulsations artérielles ; que, dans la majorité des cas, la force du pouls n'est point en rapport avec l'énergie de la systole ventriculaire, mais qu'elle est plutôt réglée par l'état de la circulation,

Fig. 93. — Tracé cardiographique détaché, une heure après l'injection de morphine ; pendant le sommeil. (Grand. natur.)

dans les dernières ramifications du système vasculaire. Habituellement, quand la tension artérielle baisse, la force de l'impulsion augmente, quand la tension s'élève, la valeur de l'impulsion diminue, de telle sorte que la force du pouls peut changer sans que pour cela la valeur de la contraction cardiaque soit modifiée.

Tout cela est physiologique, ce sont des principes vrais, mais non absolus, nous le verrons par la suite.

Pour le moment, il nous paraît évident que, à moins d'avoir un relâchement vasculaire périphérique par trop considérable, des contractions énergiques de l'organe central de la circulation ne doivent pas manquer d'imprimer à la courbe sphygmographique de notables modifications.

Ces modifications sont d'ailleurs d'autant plus nettes que l'artère explorée est plus voisine du cœur ; on les accusera encore, expérimentalement, en se servant d'un appareil très sensible et très élastique, mis en rapport avec le vaisseau par un tube droit, dirigé du côté de l'impulsion.

En raison des principes précédents et par le fait de l'hypertension qui l'accompagne, nous pouvons admettre que le renforcement du pouls, des tracés de la figure 94, est dû à l'impulsion plus énergique du cœur, mais nous verrons plus loin des exemples plus démonstratifs.

Cependant, à l'appui de ce que nous venons de dire, et là nous sommes en présence d'une hypotension concomitante, voici un exemple de sphygmogramme (fig. 94) pris sur un chien, à l'aide d'un sphygmographe à doigt de gant de Chauveau, dont la membrane était

très élastique, sur lequel les impulsions cardiaques renforcées sont excessivement apparentes.

La comparaison du tracé 2, après injection hypodermique de morphine, au tracé 1, normal, est intéressante parce qu'on y voit le ralentissement du pouls et son impulsion plus forte.

Il est vrai qu'on peut objecter encore que le cœur, étant plus ralenti, se remplit davantage entre chaque systole et lance une ondée sanguine plus importante ;

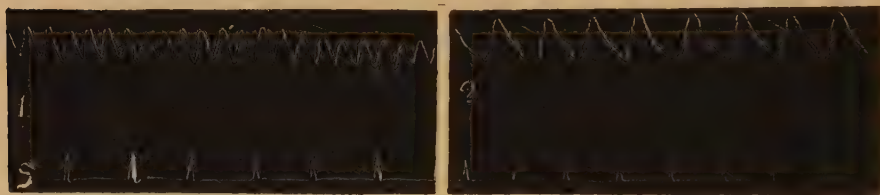


Fig. 94. — Tracé sphymographique pris sur un chien : 1, pulsations normales ; — 2, effets d'une injection hypodermique de morphine (1 centigramme par kilogramme). (Réduct. 5/6.)

c'est possible, mais la verticalité plus grande de la ligne ascendante des courbes est en faveur de l'augmentation de l'énergie avec laquelle cette ondée sanguine est lancée.

D'ailleurs, nous avons reproduit ce spécimen de tracé sphymographique, pour en proposer la comparaison avec ceux obtenus par Bordier, chez l'homme soumis à l'action d'une préparation opiacée, et montrer qu'en somme cet auteur avait raison de tirer sa première conclusion, relativement à l'augmentation des impulsions cardiaques par le médicament.

La morphine a donc des effets toni-cardiaques indiscutables, avec lesquels on a tort de ne pas compter

davantage ; qui, expérimentalement, ne sont pas douteux et que les cliniciens d'ailleurs n'ont pas méconnus.

Dujardin-Beaumetz a insisté tout particulièrement sur les propriétés toniques cardio-vasculaires de la morphine, auxquelles il a eu l'occasion de recourir avantageusement.

En 1878, Ferrand¹ faisait, à la Société de thérapeutique, une communication d'où il ressortait clairement que la morphine amène un grand soulagement dans les troubles cardio-pulmonaires.

Bucquoy est aussi un de ceux qui ont recommandé beaucoup les injections de morphine chez les cardiaques. Aussi, sans autre citation et sans insister sur ce point d'application qui sort de notre sujet, nous voyons dans la morphine un médicament qui, pour certains cardiaques, doit avoir le double avantage d'être un calmant précieux et un tonique efficace.

Le renforcement de l'énergie des impulsions cardiaques par la morphine nous paraît donc indéniable et, dans tous nos essais, comme chez tous les animaux, nous l'avons très rarement vu manquer, quand nous nous sommes tenus dans les limites des doses faibles ou moyennes ; mais il est un fait non moins constant, c'est l'affaiblissement progressif de la force du cœur lorsqu'on atteint les doses fortes et surtout les doses toxiques.

¹ Ferrand, Sur l'action tonique et antidyspnéique de l'opium dans les maladies de l'appareil cardio-pulmonaire (*Bull. gén. de théér.*, t. XLV, p. 475).

III. MODIFICATIONS DU RYTHME DES ACTIONS

CARDIAQUES

Sous l'influence de la morphine, les pulsations cardiaques sont d'abord modifiées dans leur nombre.

L'accélération primitive et le ralentissement consécutif du cœur du chien sont des faits classiques, aussi n'y reviendrons-nous pas.

On était beaucoup moins renseigné sur ce qui se passe chez les autres espèces ; voilà pourquoi, d'abord, nous résumerons les faits qui ressortent de nos propres recherches.

Chez les animaux offrant une résistance aux actions de la morphine, la chèvre et le mouton en particulier, nous avons constaté que le cœur est, au début, considérablement ralenti ; il est ensuite accéléré, surtout si les doses sont progressivement augmentées.

Par exemple, chez une vieille chèvre ayant 90 pulsations par minute, nous avons vu ce nombre tomber à 60 après l'injection fractionnée de 4 grammes ; à 58 après 8 grammes, pour remonter bientôt à 100 et atteindre 168 à la suite d'une injection totale de 10 gr. 75.

Chez le cheval, l'âne, le bœuf, le porc et le chat, les doses faibles modifient peu le nombre des pulsations ; cependant, un ralentissement primitif s'observe parfois, mais généralement ce sont les phénomènes d'accélération qui dominent.

Par exemple :

Chez un cheval, le nombre des contractions cardia-

ques s'est élevé seulement de 30 à 36 sous l'influence de 1 gr. 20 de morphine, sans ralentissement, même après l'injection des soixante-quinze premiers centigrammes.

Chez un autre animal de la même espèce, ayant, avant l'injection, 38 pulsations, 25 centigrammes de chlorhydrate de morphine ont accéléré le cœur jusqu'à 81, et ce nombre s'est élevé jusqu'à 108, à la suite d'une injection veineuse de 2 gr. 75.

50 centigrammes de morphine, dans la veine d'un animal de l'espèce bovine, ont porté les pulsations de 59 (état normal) à 73.

La même dose, injectée dans la jugulaire d'un porc, a élevé ses pulsations de 84 à 180.

Ces exemples, pris parmi beaucoup d'autres, donnent une idée de ce que nous avons habituellement relevé après la morphinisation des animaux appartenant aux espèces non narcotisées par le médicament.

D'ailleurs, chez le chien, dont le cœur est ralenti, les doses toxiques de morphine conduisent fatalement à l'accélération; de telle sorte que, abstraction faite des manifestations primitives, on peut conclure que, chez tous les animaux, l'action *toxique* de la morphine sur le cœur, se traduit par l'accélération excessive de son rythme et par l'affaiblissement de ses contractions.

Mais ce n'est pas à cela que se bornent les modifications du rythme. — Sous l'influence de la morphine, on observe souvent des irrégularités de fonctionnement du cœur, se traduisant par des intermittences plus ou moins accusées avec association des contractions par groupe de deux; plus rarement par trois ou davantage.

Ces intermittences vraies, qu'il ne faut pas confondre, sur les sphygmogrammes, avec le pouls bigéminé, qui est des plus caractéristiques et des plus typiques chez la chèvre, sont habituelles chez le chien profondément narcotisé par la morphine.

La figure 95 représente un excellent tracé cardiographique obtenu sur un animal de cette espèce, profondément endormi par une injection hypodermique de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine. On y voit les pulsations surtout associées par couples (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8) séparés par des intervalles de repos (*i, i, i*) d'inégale valeur. En 7 se trouve une contraction isolée ; en 9 un groupe de trois contractions. Le cas, dont il s'agit là, est un des plus typiques que nous ayons rencontrés, mais ce n'est pas le seul.



Fig. 95. — Tracé cardiographique pris sur un chien morphinisé (cardiographie à aiguille du professeur Laulanié).
(Sans réduction.)

Dans l'expérience suivante, nous allons surtout retrouver les intermittences ; mais, en regard des contractions, se trouve un tracé sphymographique, sur lequel il est intéressant de rechercher les influences des modifications cardiaques sur le pouls.

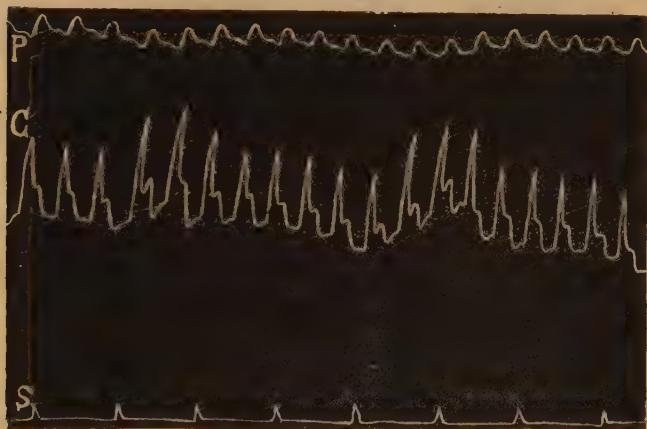


Fig. 96. — Cardiogramme et sphymogramme d'un chien avant médication : P, pouls ; — C, cœur ; — S, secondes. (Réduction 1/6.) (Les ondulations de la courbe C, proviennent des mouvements des côtes). — (Cardiographe à aiguille de Laulanié et pince sphymographique du même auteur.)

La figure 96 reproduit l'état normal du cœur et du pouls d'un jeune chien, de 16 kilogrammes, auquel nous avons injecté ensuite, sous la peau, 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Après avoir produit une légère accélération du cœur, cette injection a provoqué les effets habituels de ralentissement dont nous avons parlé, mais sur le tracé 97, on voit de plus des intermittences et, par moment, des tendances manifestes au rythme couplé. Les intermit-

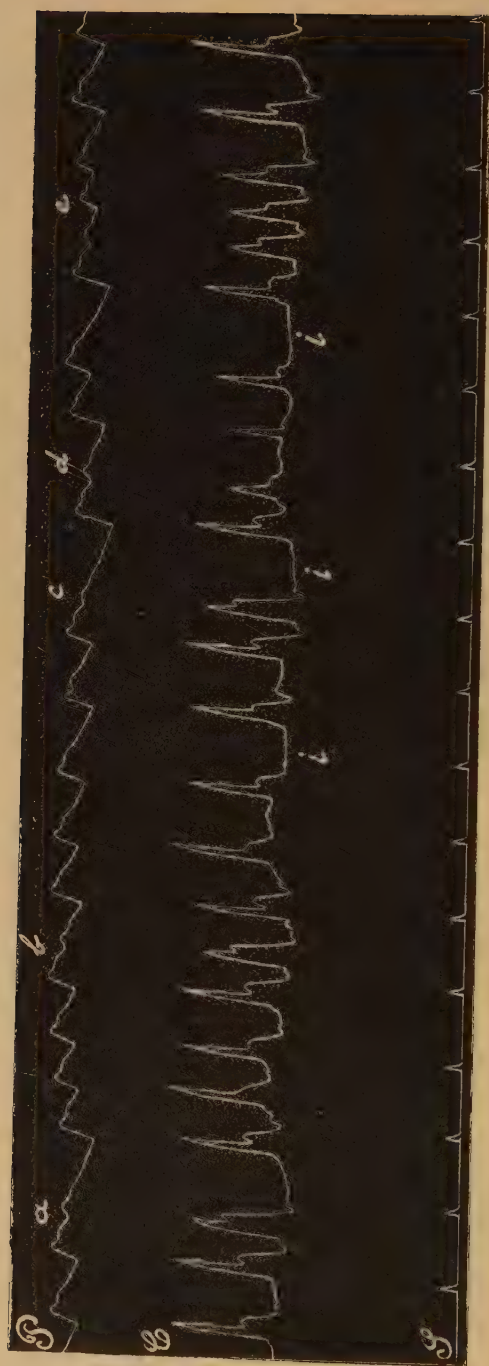


Fig. 97. — Suite du tracé précédent. — Etat du cœur et du pouls pendant un sommeil morphinique profond.

tences, *i, i, i*, sont d'importance et de durée inégales, mais suffisamment accusées.

Sur le tracé sphymographique, en *a, b, c, d, e*, se trouvent des accidents de la ligne descendante du pouls qui, observés isolément, pourraient être confondus avec le dicrotisme; il est évident que, à la simple lecture de la courbe, il serait difficile de se rendre compte de ce qui se passe du côté du cœur, puisqu'une pulsation réellement double n'a que les apparences d'une pulsation dicrote ou polycrote, un peu plus soutenue.

Les deux systoles sont assez rapprochées pour que, étant donnée la gêne circulatoire périphérique dont nous parlerons plus loin, les soulèvements artériels qu'elles produisent, sur le tracé sphymographique, se surajoutent ou se confondent en un seul, qu'on pourrait prendre pour une pulsation simple, si, en regard, ne se trouvait pas le tracé direct du cœur.

Ce pouls bigéminé, dont nous trouverons encore des spécimens, est assez fréquent et nous voyons à quoi il faut rapporter certaines de ses modifications. D'ailleurs, la confusion des impulsions cardiaques avec de simples accidents de dicrotisme n'est pas, comme on le verra, toujours aussi complète; la deuxième contraction peut produire un accident plus significatif et donner les caractères du pouls plus nettement bigéminé. C'est ce que l'on voit, en *a* et en *e*, sur le tracé 98, pris sur un chien qui, depuis 1 h. 10, a reçu, sous la peau, 1 centigramme de morphine par kilogramme.

Mais il est d'autres particularités moins fréquentes, que nous avons observées parfois chez le chien, et qui nous ont semblé dépendre de l'administration de doses

trop élevées d'alcaloïde et d'un commencement d'intoxication. Ce sont des systoles avortées, qui suivent de très près une systole normale, et ne se voient que sur les tracés cardiographiques, car elles sont trop faibles

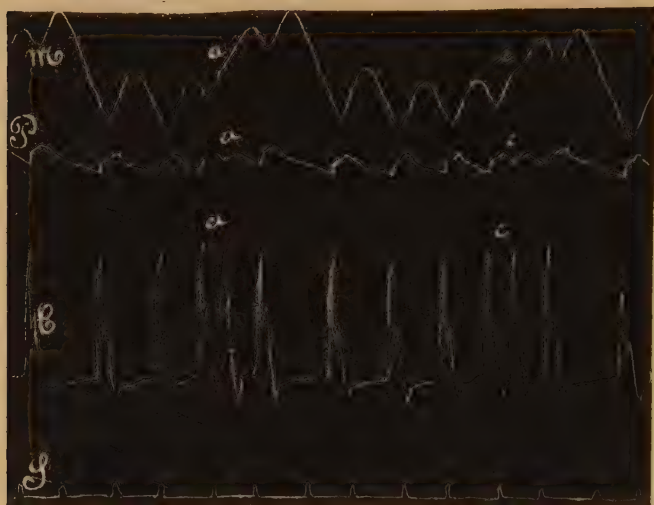


Fig. 98. — Tracé pris sur un chien narcotisé, depuis une heure, par la morphine : *m*, pression carotidienne ; — *P*, sphymographe ; — *C*, cardiographe ; — *S*, secondes ; — *a*, *e*, systoles très rapprochées ayant donné un pouls bigéminé.

pour ouvrir les valvules et impressionner l'explorateur du pouls.

Un des bons exemples que nous en ayons mérite d'être reproduit ici, avec indication des autres détails intéressants qu'il confirme.

Un chien, paraissant très calme, est immobilisé sur la table et, sans incident, on place le cardiographe à aiguille de Laulanié ; on se dispose à enregistrer aussi la pression carotidienne et le pouls.

Le tracé normal, figure 99, indique quel est l'état des fonctions avant l'administration du médicament.

Dans le tissu conjonctif sous-cutané, on injecte une solution de chlorhydrate de morphine, à raison de



Fig. 99. — Tracé normal pris sur un chien : *m*, manomètre; — *P*, sphygmographe; — *C*, cardiographe; — *S*, secondes.

2 centigrammes par kilogramme, et on laisse les effets habituels s'accuser. Dès le début, un mouvement de défense du chien déplace l'aiguille du cardiographe, mais on peut arriver à la remettre sans toucher au tambour, ni changer la valeur du contact. Le sujet s'endort profondément et reste parfaitement calme ; on

évitte d'ailleurs de faire du bruit autour de lui et de l'exciter.

Il dort depuis deux heures, sans agitation ; sa respiration est ralentie, calme, régulière ; la fréquence des

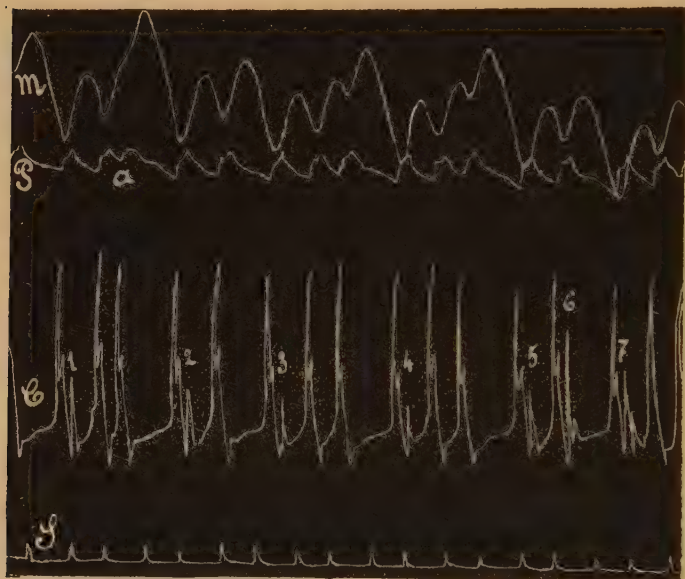


Fig. 100. — Morphinisation du chien. — L'animal dort depuis deux heures : M, P, C, S, même signification que sur la figure 99. — Comme le précédent, ce tracé n'a pas été réduit ; le rapprochement plus grand des secondes provient de ce que, dans l'intervalle, la vitesse du cylindre a diminué par suite du ralentissement du moteur.

contractions cardiaques est aussi notablement diminuée, tandis qu'en général la valeur et l'énergie des impulsions ont augmenté. La pression artérielle est basse.

La figure 100, détachée sur le tracé à cette phase du sommeil, montre les changements dont nous parlons.

La pression n'est qu'à 125 au lieu de 161 millimètres (voir fig. 100), et on ne compte que 55 pulsations par minute au lieu de 150.

On voit de plus des intermittences et des contractions couplées, qui eussent été mieux accusées si la vitesse du cylindre n'avait pas diminué. L'intérêt de ce tracé se trouve encore dans les accidents 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7; ces accidents, d'inégale importance, suivent immédiatement une contraction normale et proviennent d'une systole répétée, mais avortée du cœur.

Comme nous les inscrivions à l'aide du cardiographe du professeur Laulanié et que, très exceptionnellement, les mouvements respiratoires peuvent imprimer des mouvements à l'aiguille, nous nous sommes assuré de l'indépendance absolue de ces accidents de tout déplacement thoracique. D'ailleurs, pendant qu'il dormait profondément et nous donnait ces systoles avortées, notre chien n'avait que 14 respirations par minute et ne présentait pas le moindre mouvement étranger à ceux-là. La fréquence des accidents cardiaques enregistrés, par rapport au nombre de respirations, tranche toute difficulté.

Nous nous trouvons donc absolument en présence de petites systoles du cœur, faibles, avortées, que le poulx lui-même n'accuse pas (voir ligne P, fig. 100 et 101), car elles sont impuissantes à soulever les valvules. Du reste, comme toutes ces petites systoles suivent de très près une systole normale, dont elles paraissent dépendre et qui a chassé le sang du ventricule, elles se font à vide et ne soulèvent pas les valvules; elles n'ont rien à lancer dans les vaisseaux.

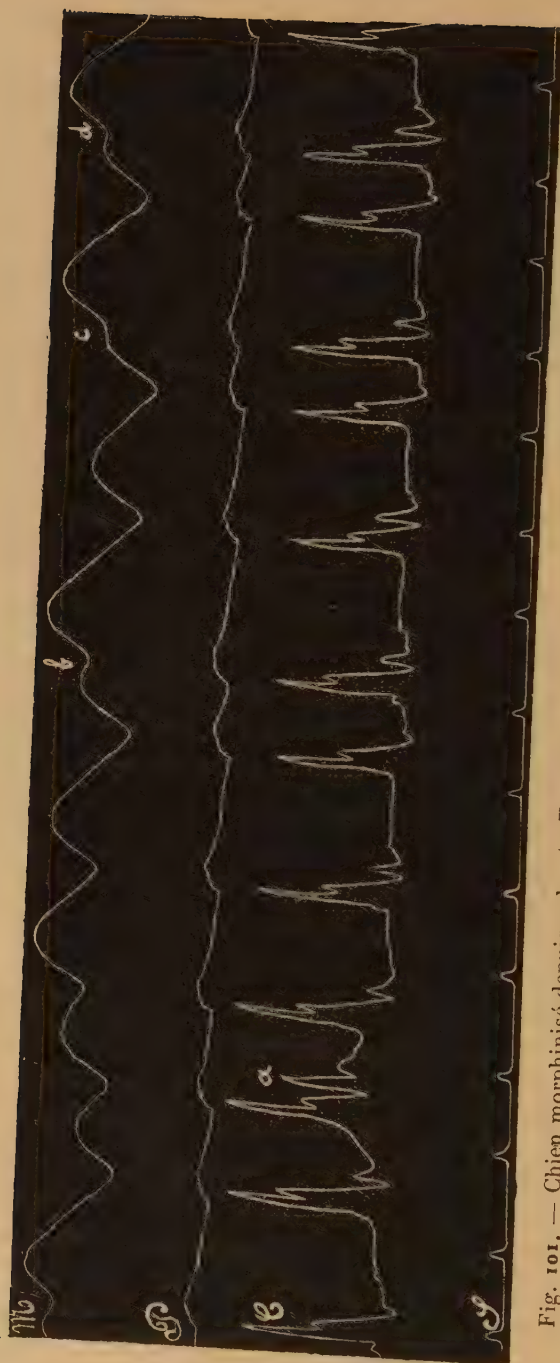


Fig. 101. — Chien morphinisé depuis 2 h. $\frac{1}{2}$. Tracé pris avec une vitesse plus grande, pour détacher les détails :
M, P, C, S, comme ci-devant. (Réduct. $\frac{1}{4}$.)

Sur le tracé de la figure 101, pris deux heures et demie après le début de la narcose, avec une vitesse beaucoup plus grande du cylindre ; la lecture est plus facile et les détails sont mieux détachés ; les intermittences et les petites systoles avortées ressortent mieux, ainsi que les rapports de ces modifications entre elles et avec les accidents du pouls.

Les modifications du rythme, les intermittences et les systoles avortées se voient aussi sur les tracés obtenus au moyen de notre explorateur graphique du cœur droit.

Elles sont indiquées sur les tracés 103 et 104 pris, l'un après quarante-cinq minutes, l'autre après une heure et quart, sur un chien, qui a reçu, dans le tissu conjonctif, une dose forte de morphine.

La comparaison de ces tracés au tracé normal (fig. 102) est fort intéressante et démontre la plupart des faits que nous avons étudiés.

A propos des systoles avortées dont il vient d'être question, nous croyons devoir faire remarquer que là se trouve probablement une reproduction du phénomène signalé par Fick qui, à l'aide d'un sphygmographe spécial, permettant d'apprécier la force du cœur, dit avoir constaté que cet organe, en se ralentissant, a par moment des systoles incomplètes qui ne parviennent pas à ouvrir les valvules sigmoïdes et ne se communiquent pas au système artériel.

En résumé, chez le chien, le cœur est ralenti pendant le sommeil de la morphine et présente, de plus, des intermittences vraies fort remarquables, qui manquent chez les autres animaux, où la régularité du rythme cardiaque est généralement bien conservée.



Fig. 102.

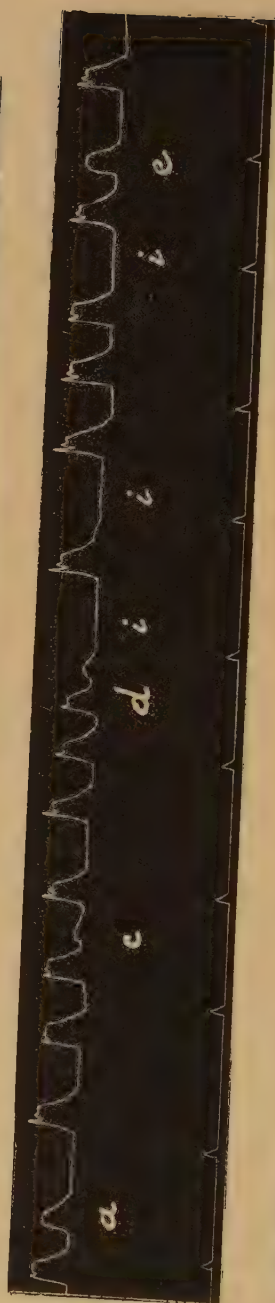


Fig. 103.

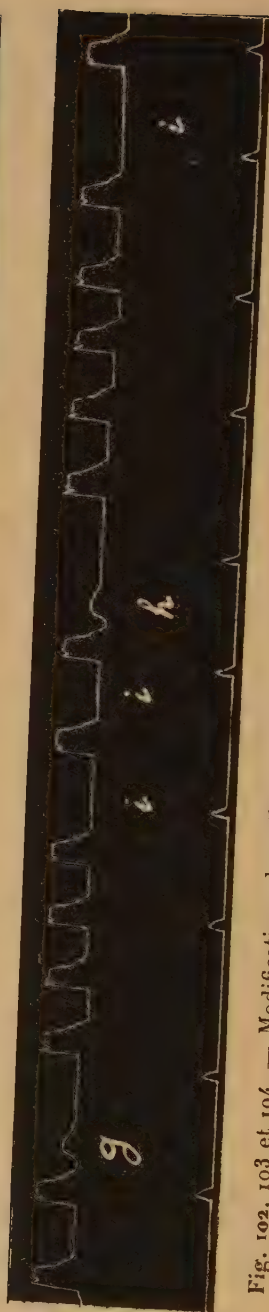


Fig. 104.

Fig. 102, 103 et 104. — Modifications du rythme cardiaque; intermittences et systoles avortées produites par la morphine, chez le chien. Fig. 102, tracé cardiographique avant médication; fig. 103, 45 minutes après une injection hypodermique de morphine; fig. 104, 1 h. 15 après la même injection. (Sans réduction.)

De plus, le pouls du chien morphinisé est à la fois intermittent et bigéminé; nous verrons plus loin quelle est la cause de ces modifications.

Nous avons dit aussi que chez la chèvre, on peut observer sur le tracé sphymographique des modifications du rythme cardiaque, qui rappellent celles que nous venons de décrire chez le chien; il ne s'agit pas cependant d'intermittences vraies, mais seulement de l'apparition d'un pouls bigéminé ou polycroto fort remarquable.

Nous avons inscrit souvent ces modifications à l'aide du sphymographe, mais elles sont plus intéressantes à suivre sur des tracés cardiographiques.

Pour en donner la preuve, nous reprendrons l'histoire de la jeune chèvre de 39 kilogrammes (voir p. 351) chez laquelle nous avons vu le cœur se renforcer sous l'influence de l'injection veineuse de doses progressivement croissantes de chlorhydrate de morphine (tracés 81 et 82, page 352).

Nous sommes allé jusqu'à 88 décigrammes, et ce sont les premiers effets de cette dose que représente le tracé II de la figure 82. Le rythme des pulsations sphymographiques n'est pas encore changé; ces pulsations sont parfaitement régulières. Ceci n'a pas duré longtemps et, sans nouvelle injection, nous avons vu brusquement apparaître les modifications que représente la figure 105.

Les caractères bigéminés du pouls sont saillants, l'association des deux pulsations est manifeste, et on en voit un beau spécimen en *a*; mais sur la plupart des

courbes, on constate que la deuxième pulsation présente un polycrotisme accusé. Si l'on examine attentivement le tracé cardiographique correspondant, on constate que les principaux soulèvements correspondent à des contractions couplées d'une certaine impor-



Fig. 105. — Etat du cœur et du pouls à la suite d'une injection veineuse de 8 gr.80 de chlorhydrate de morphine (chèvre): M, manomètre; — P, sphygmographe; — C, cardiographe; — S, secondes. (Réduct. 1/6.)

tance, tandis que l'onde de descente est en rapport avec une contraction plus petite d'énergie beaucoup moindre.

En prenant le tracé avec une vitesse plus grande, les détails sont plus dissociés et les particularités pré-

cédentes ressortent beaucoup mieux. C'est ce que démontre la figure 106.

Bientôt une des contractions couplées perd de son énergie et disparaît peu à peu. En certains points du tracé P (fig. 106), on voit que seul le premier soulèvement est convenablement détaché et correspond à une impulsion cardiaque complète; les autres sont indiqués par des ondes simples et correspondent à des contractions partiellement avortées. C'est le type qui d'ailleurs finit par prédominer seul, comme on le voit sur la figure 107, où les pulsations sphymographiques, en apparence simples et polycrotes, résultent de l'association d'une grande contraction cardiaque suivie d'une ou deux petites.



Fig. 106. — Tracé précédent, inscrit avec une plus grande vitesse du cylindre.

Les animaux de l'espèce caprine sont ceux qui nous ont donné les plus beaux spécimens de pouls bigeminés, mais nous verrons aussi que ce sont ceux chez lesquels les élévations de la pression artérielle sont les plus soutenues ; de telle sorte que, non seulement nous



Fig. 107. — Etat du cœur et du pouls après une injection veineuse de 8 gr. 80 de chlorhydrate de morphine (chèvre). (Réduct. 1/4.)

trouvons la justification des accidents du pouls dans les modifications cardiaques dont il vient d'être question, mais dans l'obstacle périphérique apporté à la circulation ; obstacle qui donne au cœur un travail plus considérable à exécuter et doit contribuer à le troubler.

Chez le bœuf, nous n'avons pas de tracés cardiographiques nous permettant de suivre aussi bien les actions cardiaques de la morphine, mais nous possédons une

série de sphygmogrammes que nous sommes maintenant autorisés à considérer comme suffisamment dé-

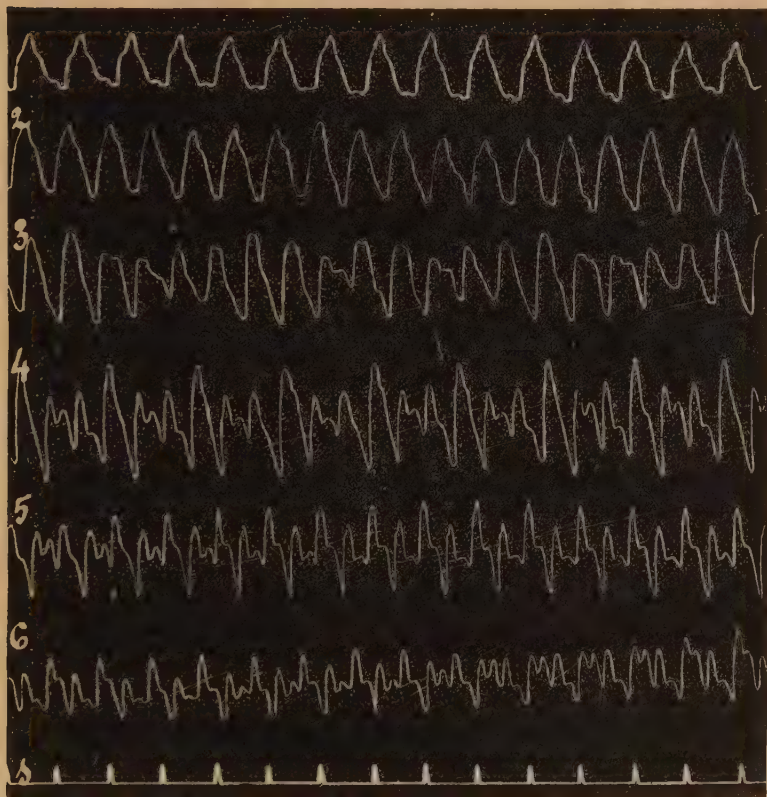


Fig. 108. — Modifications du pouls du bœuf sous l'influence de la morphine.

monstratifs, relativement aux modifications apportées au jeu du cœur par le médicament.

Le tracé 108 contient une succession de phases par lesquelles a passé le pouls d'un bœuf, soumis d'abord à des doses faibles, puis ensuite à des doses fortes de morphine.

La ligne 1 représente l'état normal ; mais les lignes 2, 3, 4 et même 5 traduisent manifestement le renforcement de l'énergie cardiaque dont il a été question déjà. Mais ce n'est pas encore ce qu'il y a de plus intéressant : dès le tracé 3, on voit (4^e, 8^e et 15^e pulsations) une tendance manifeste au pouls bigéminé ; cette tendance s'accroissant amène complètement à ce rythme, et, au tracé 5, les pulsations sont régulièrement associées par deux. Ces effets sont le pendant de ceux que nous venons de décrire chez la chèvre et nous autorisent, par analogie, à conclure à des actions cardiovasculaires en grande partie identiques.

IV. MODIFICATIONS DE LA PRESSION ARTÉRIELLE PENDANT LA MORPHINISATION

L'exposé succinct, que nous avons fait plus haut, des divergences et des contradictions qui séparent les classiques et les expérimentateurs, à propos des modifications de la pression artérielle pendant la morphinisation, nous autorise à accorder quelque importance aux recherches de pharmacodynamie comparée que nous avons poursuivies sur cette question. De plus, jusqu'à présent, on s'est occupé surtout de l'état de la pression chez les sujets qui sont narcotisés et endormis par la morphine, tandis que nous nous sommes intéressé, en outre, d'une façon toute particulière, à ce qui se passe également chez les autres espèces.

Modifications de la pression chez les animaux narcotisés. — L'opinion dominante est, nous l'avons vu, que la morphine qui au début de son action détermine une légère hypertension, produit, pendant la phase de narcose, une chute de la pression artérielle. C'est la conclusion à laquelle nous sommes arrivé aussi ; nous n'avons donc que quelques particularités à mettre en évidence :

1° L'hypotension peut être primitive, quand la morphine est injectée directement dans une veine et introduite trop brusquement dans la circulation ; c'est ce qui a amené Calvet, de Boeck et Verhoogen à accorder une si faible importance aux premiers effets d'hypertension, qui cependant sont constants, quoique très variables dans leur durée et leur degré, quand on procède par injection hypodermique.

2° Nous avons observé aussi que cette chute de pression n'est jamais excessive, car, sur les nombreux tracés manométrographiques que nous avons pris, la différence, sur l'état normal, a rarement dépassé 26 à 29 millimètres, souvent beaucoup moins.

Cela tient à deux causes : d'abord à une légère difficulté d'écoulement du sang à la périphérie, dont nous indiquerons prochainement l'origine ; ensuite au renforcement de l'énergie des contractions cardiaques, sur lequel nous avons insisté dans un précédent paragraphe. On remarque, en effet, que le renforcement du cœur apparaît le plus souvent après le relâchement des vaisseaux, qui détermine l'hypotension ; aussi, dès le début, la pression, après s'être légèrement élevée et être retombée au-dessous du niveau normal, remonte-

t-elle peu à peu, au moment où apparaissent les modifications cardiaques, pour prendre le niveau moyen qu'elle doit garder pendant toute la phase de sommeil.

Nous allons le prouver ; mais, auparavant, nous insistons sur les différences d'effets immédiats qui tiennent à la voie choisie pour l'administration et font que, par injection veineuse, l'hypertension du début peut complètement faire défaut.

Les particularités essentielles énoncées plus haut se trouvent, d'abord, dans le court résumé d'une expérience, dans laquelle les variations de la pression ont été minutieusement observées toutes les cinq minutes :

EXPÉRIENCE CXVIII (2 juillet 1895).

Un chien vigoureux, pesant 19 kilogrammes, est mis en rapport, par sa carotide, avec les appareils enregistreurs ; la pression est inscrite avec le manométrographe de M. Chauveau qui, avant la médication, indique 153 millimètres.

On fait une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, à raison de 1 centigramme par kilogramme, et, à partir de ce moment, de cinq en cinq minutes, on note très exactement les variations de la tension artérielle, qui passent par les phases suivantes :

Au moment de l'injection	. 9 h. 10	153 millimètres.
Après l'injection	 9 h. 15	168 —
— —	 9 h. 20	154 —
— —	 9 h. 25	161 —

A ce moment, l'action hypnotique s'annonce très nettement.

L'animal dort	.	.	.	.	.	9 h. 30	142 millimètres.
—	—	.	.	.	.	9 h. 35	127 —
—	—	.	.	.	.	9 h. 40	131 —
—	—	.	.	.	.	9 h. 45	133 —
—	—	.	.	.	.	9 h. 50	144 —

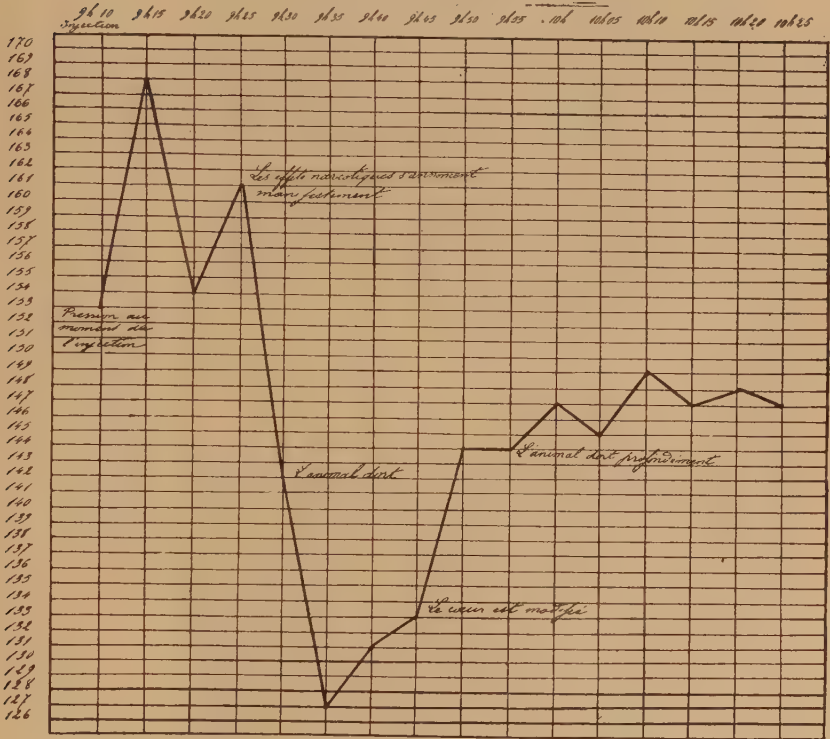


Fig. 109. — Représentation graphique des variations de la pression artérielle, consécutives à une injection hypodermique de morphine (1 centigramme par kilogramme) (chien).

Le ralentissement et le renforcement du cœur ont apparu.

L'animal dort profondément.	9 h. 55	144 millimètres.
—	10 heures	147 —
—	10 h. 5	145 —
—	10 h. 10	149 —
—	10 h. 15	147 —
—	10 h. 20	148 —

A ce moment, nous notons de grandes oscillations de la courbe manométrique, qui, cependant, ne dépassent pas les limites de 145 à 149 millimètres.

Le cœur est très ralenti, avec les intermittences et les autres caractères que nous avons décrits plus haut.

Pour rendre plus frappante la signification des chiffres ci-dessus énoncés, nous les avons disposés en une courbe (fig. 109).

Mais appréciant que les démonstrations les meilleures se trouvent encore dans la reproduction des détails même des expériences, nous allons en suivre deux, choisies parmi les plus typiques de nos séries.

EXPÉRIENCE CXIX (21 février 1893).

Chien de chasse, de forte taille, 17 kilogrammes. — A l'aide des appareils déjà décrits, nous nous mettons en mesure d'inscrire les tracés respiratoire, sphymographique et manométrique, qui, avant toute injection, donnent comme état normal (fig. 110) :

149 millimètres de pression.

60 pulsations.

36 respirations.

Une injection de 17 centigrammes de chlorhydrate de morphine est alors faite sous la peau ; il est 10 h. 50 du matin.

Comme on peut le vérifier sur la figure 111, cette injection a produit un relèvement de la courbe manométrique et une accélération notable du cœur et de la respiration ; on note alors :

164 millimètres de pression.

135 pulsations.

52 respirations.



Fig. 110. — Tracé normal d'un chien de 17 kilogrammes : *m*, pression carotidienne; — *P*, pouls; — *R*, respiration; — *S*, secondes (zéro pour la pression). (Réduct. 1/6.)



Fig. 111. — Huit minutes après une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine. — *m*, *P*, *R*, *S*, même signification. (Réduct. 1/6.)

Ces constatations ont été faites à 10 h. 58, soit huit minutes après l'injection.

Le chien n'a eu ni vomissements ni défécations.

Après avoir oscillé légèrement, la pression artérielle s'est mise à descendre assez rapidement, pendant que les effets narcotiques s'accusaient ; le pouls et la respiration se sont également ralentis, de telle sorte que, à 11 h. 10, vingt minutes après



Fig. 112. — Effets d'une injection hypodermique de morphine. — I, 20 minutes après l'injection. — II, 25 minutes après. — (m, P, R, S, même signification). (Réduct. 1/6.)

l'administration de la morphine, on ne comptait plus que 70 pulsations ; 40 respirations et 130 millimètres de pression (fig. 112, I).

On peut, sur le même tracé, voir que les pulsations artérielles ont peu d'amplitude.

Par comparaison, sur le tracé II de la figure 112, pris cinq minutes après, on peut voir que la pression a des tendances à remonter légèrement, pendant que les pulsations sphygmographiques, probablement sous l'influence d'impulsions cardiaques plus énergiques, ont notablement plus d'amplitude.

L'injection est faite depuis vingt-cinq minutes ; les effets narcotiques sont de plus en plus accusés, mais l'animal est encore très excitable et ne présente pas le calme du sommeil morphinique complet ; sa pression subit encore des oscillations, bien que le renforcement des impulsions cardiaques continue à se prononcer ; les mouvements respiratoires sont toujours superficiels et un peu accélérés (voir fig. 113, A et B).

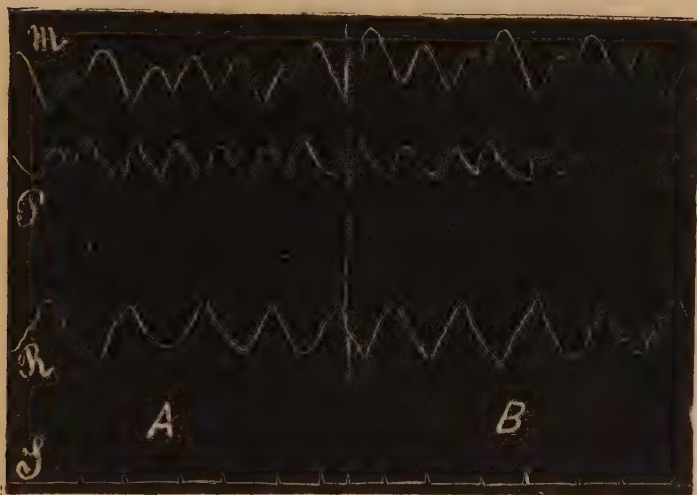


Fig. 113. — A, 30 minutes après l'injection de morphine ; — B, 35 minutes après l'injection de morphine. (N.-B. Les traits, qui séparent le tracé en deux, correspondent à un arrêt de 5 minutes.)

Cependant l'imprégnation médicamenteuse devient de plus en plus profonde, et à 11 h. 40, soit cinquante minutes après l'injection hypodermique de morphine, l'animal paraît dormir profondément ; il est calme, les paupières closes, les globes oculaires en strabisme convergent, la pupille rétrécie, les mouvements respiratoires profonds et beaucoup plus lents qu'à l'état normal, 18 au lieu de 36 (voir fig. 114).

La tension artérielle, qui s'était déjà relevée (B, fig. 113), oscille autour de 133 millimètres, montant même parfois un peu

plus haut ; enfin, le pouls présente les irrégularités et les intermittences déjà décrites.



Fig. 114. — Cinquante[minutes après une injection hypodermique de morphine. Le sujet dort parfaitement. (Réduct. 1/6.)

En résumé, d'après les seules indications des tracés reproduits ici et pour nous en tenir seulement à la pression, nous voyons que les variations de celle-ci se sont succédé comme il suit :

Au moment de l'injection :	143	millimètres.
Huit minutes après l'injection :	164	—
Vingt — — —	130	—
Vingt-cinq — — —	133	—
Trente — — —	127	—
Trente-cinq — — —	133	—
Cinquante — — —	133	—

EXPÉRIENCE CXX (juin 1895).

Chien de chasse, épagneul, trois ans, paraissant dans des conditions physiologiques excellentes, est fixé sur la table et relié au manomètregraphe, au sphygmographe et au pneumographe.

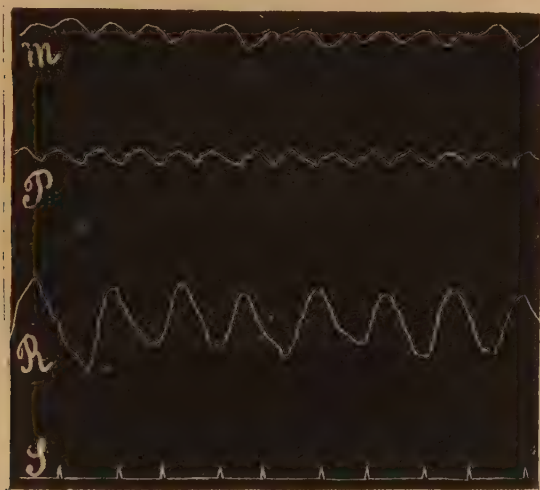


Fig. 115. — Tracés : manométrique, M ; sphygmographique, P ; pneumographique, R, d'un chien avant morphinisation. — S, secondes (zéro, pour la pression). (Réduct. 1/6.)

Un tracé normal (fig. 115) étant pris, on injecte, dans le tissu conjonctif du sujet, une solution fraîche de chlorhydrate de morphine, à raison de 1 centigramme par kilogramme.

Les premiers effets s'annoncent comme d'ordinaire : salivation, mâchonnements, inquiétude ; pas de vomissements, pas de défécations. Apparemment, c'est une accélération très grande de la respiration qui débute et que l'on voit encore sur le tracé 116, puis, quinze minutes après l'administration du médicament,

cette respiration est haletante, comme celle du chien qui a très chaud ; avec alternance de mouvements profonds et superficiels. Le cœur est accéléré et la pression légèrement augmentée.



Fig. 116. — Quinze minutes après morphinisation. (Réduct. 1/6.)

Comparativement avec l'état normal, on a :

144 millimètres au lieu de 138 ;

108 pulsations au lieu de 78 ;

336 respirations au lieu de 45.

Vingt-cinq minutes après la médication (fig. 117), la respiration est encore accélérée (300 mouvements), tandis que le cœur s'est ralenti (84 pulsations), et renforcé comme il est de règle sous l'influence de la morphine ; la courbe manométrique est retombée à 138.

La dépression nerveuse et le sommeil s'annoncent franchement, mais ne sont pas encore très prononcés ; l'animal est toujours un peu agité.

Trente-cinq minutes après la morphinisation, notre sujet dort

profondément. Il est complètement inerte sur la table ; les yeux sont en strabisme convergent ; les globes oculaires recouverts par la troisième paupière. On peut s'assurer cependant, par un examen minutieux, que la pupille est très resserrée. L'animal est



Fig. 117. — Vingt-cinq minutes après morphinisation. (Réduct. 1/6.)

hyperexcitable, sensible au bruit et aux excitations ordinaires, comme tous les chiens morphinisés.

En somme, à ce moment, la narcose est profonde, mais la respiration n'est pas encore ralentie ; elle est toujours un peu accélérée (174 mouvements), comme on le voit sur la figure 118 où nous relevons encore les renseignements suivants : la pression s'est maintenue à 139 millimètres, mais le cœur n'a plus que 89 pulsations.

Le sommeil, dans la suite, devient de plus en plus profond, le ralentissement respiratoire finit par prédominer, et il y a cinquante minutes que notre chien est médicamenté, quand apparaissent les modifications du pouls, intermittences, etc., qui traduisent les actions cardiaques habituelles de la morphine.

Il y a exactement une heure dix minutes que l'expérience est



Fig. 118. — Trente-cinq minutes après la morphinisation. — L'animal dort profondément. (Réduct. 1/6.)



Fig. 119. — Une heure dix minutes après morphinisation. (Réd. 1/6.)

commencée et que l'injection hypodermique de morphine a été faite, lorsque nous détachons le fragment de tracé de la figure 119, qui correspond à la narcose complète avec toutes les modifications fonctionnelles qui l'accompagnent.

A part quelques accidents sans importance, les mouvements respiratoires sont généralement lents et profonds ; on en compte dix-huit à vingt par minute.

La courbe manométrique oscille entre 128 et 152 millimètres et, sur le tracé sphymographique, les intermittences cardiaques sont indiquées, quoiqu'elles eussent été plus nettes avec une vitesse plus grande. Par moment aussi on a un pouls bigéminé et, par minute, on ne compte que 66 pulsations.

Nous ferons remarquer que dans cette expérience la tension artérielle n'est jamais descendue bien bas ; après sa légère ascension du début, elle n'a pas eu de grandes oscillations, comme chez la plupart des animaux, mais il est bon de noter que la pression initiale, normale pour le sujet, était déjà faible et inférieure, d'au moins 22 millimètres aux tensions moyennes habituelles chez le chien.

Il arrive parfois que, même à la suite d'une injection hypodermique, la légère hypertension primitive fait défaut et se trouve remplacée au contraire par une baisse immédiate, notable, de la courbe manométrique, avec affaiblissement et accélération considérable des pulsations cardiaques.

C'est ce que l'on peut voir en comparant les tracés I et II de la figure 120, qui représentent : l'un, I, l'état normal d'un chien, avant morphinisation ; l'autre, II, les premiers effets d'une injection hypodermique de 25 centigrammes de médicament (expérience du 21 février 1893).

Comme ces premiers effets ont été suivis de troubles respiratoires et de modifications de la pression et du pouls, ayant des caractères identiques à ceux que nous avons vus précéder et accompagner le vomissement, nous croyons pouvoir les rattacher à une action nauséuse de la morphine qui, dans ce cas-là, du reste, n'a pas été plus loin.

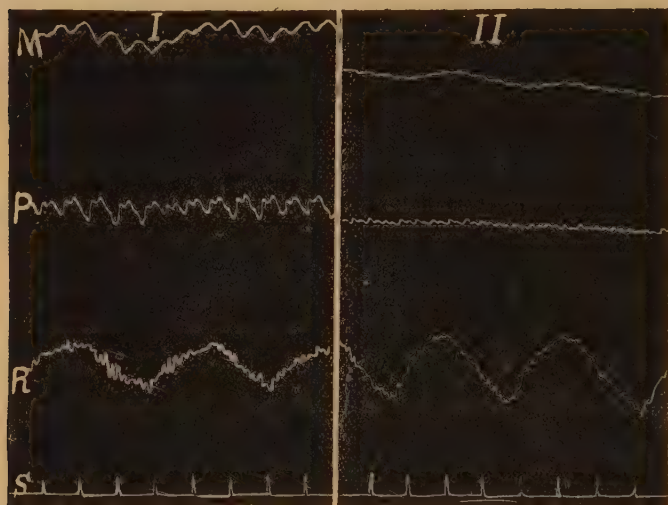


Fig. 120. — Premiers effets d'une injection hypodermique de 25 centigrammes de morphine. — I. État normal : M, pression, 162 millimètres ; — P, pouls, 90. — R, respiration, 17. — Les accidents de la courbe R proviennent de ce que l'animal tremblait. — II. Après morphinisation ; premiers effets : Pression, 150. — Pouls, 152. — Respiration, 17. (Réduct. 1/4.)

D'ailleurs, très rapidement, lorsque ces accidents initiaux eurent disparu, la pression est remontée à un niveau un peu supérieur à son niveau normal, puisqu'elle a atteint 170 millimètres au lieu de 162. A partir de ce moment, les choses se sont passées comme

chez les autres chiens ; l'action narcotique s'est prononcée, pendant que la plume du manométrographe enregistrait les variations de pression ci-devant décrites. Cinquante minutes après, nous avons détaché le tracé 121, pendant une excellente phase de sommeil, avec hypotension et des intermittences cardiaques, qui semblent liées à des influences respiratoires.

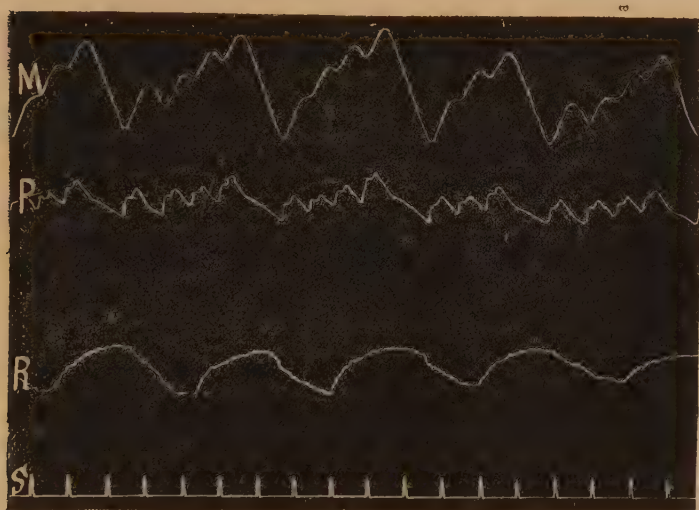


Fig. 121. — Cinquante minutes après une injection hypodermique de 25 centigrammes de morphine : M, pression, 146 ; — P, pouls, 54 ; — R, respiration, 15. — Les tremblements commencent à disparaître. (Réduct. 1/4.)

En résumé, les précédentes expériences arrivent bien à l'appui de ce que nous annoncions plus haut, relativement aux influences de la morphine sur la tension sanguine intra-vasculaire des animaux qu'elle narcotise ; mais, à part des causes de variabilité d'une autre nature et toujours possibles, nous insistons sur

l'importance de la voie d'introduction et allons démontrer maintenant que, par injection veineuse, on peut enregistrer des effets différents des précédents.

Après l'injection veineuse on constate très généralement une chute de la courbe manométrique, tandis qu'on a vu plus haut que les premiers effets de l'injection hypodermique débutent par une élévation de la tension artérielle. C'est une particularité déjà observée et signalée, notamment par Kaufmann¹, mais que nous avons tenu à vérifier encore, pour apporter ici la preuve expérimentale de son exactitude.

EXPÉRIENCE CXXI (19 mars 1897).

Chien, 14 kilogrammes; inscription de la pression, du pouls et de la respiration.

Au point indiqué, sur le tracé 122, on injecte, dans la veine, 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine. L'animal a quelques mouvements de défense et sa respiration se trouble, mais, pendant les vingt-cinq premières secondes, la courbe manométrique s'élève, pour retomber ensuite assez brusquement à un niveau inférieur.

L'examen du tracé 122 renseigne sur ces différentes phases, et l'on voit que, sous l'influence de l'injection morphinique, la pression est montée de 146 millimètres à 196, pour retomber à 94 millimètres.

Après quelques oscillations, la tension artérielle a pris un niveau moyen très inférieur à l'état normal, et, alors même que l'animal paraissait manifestement narcotisé, après vingt-cinq minutes, elle ne dépassait pas 98 millimètres.

¹ *Traité de thérapeutique*, p. 432, Paris, 1892.



Fig. 122. — Effets d'une injection veineuse de chlorhydrate de morphine :
M, pression; — P, pouls; — R, respiration; — S, secondes. — La flèche, placée au début de la
ligne de zéro, correspond au moment de l'injection. (Réduct $1/2$.)

EXPÉRIENCE CXXII (3 mai 1897).

Chien, 16 kilogrammes. On inscrit la pression, le pouls et la respiration.

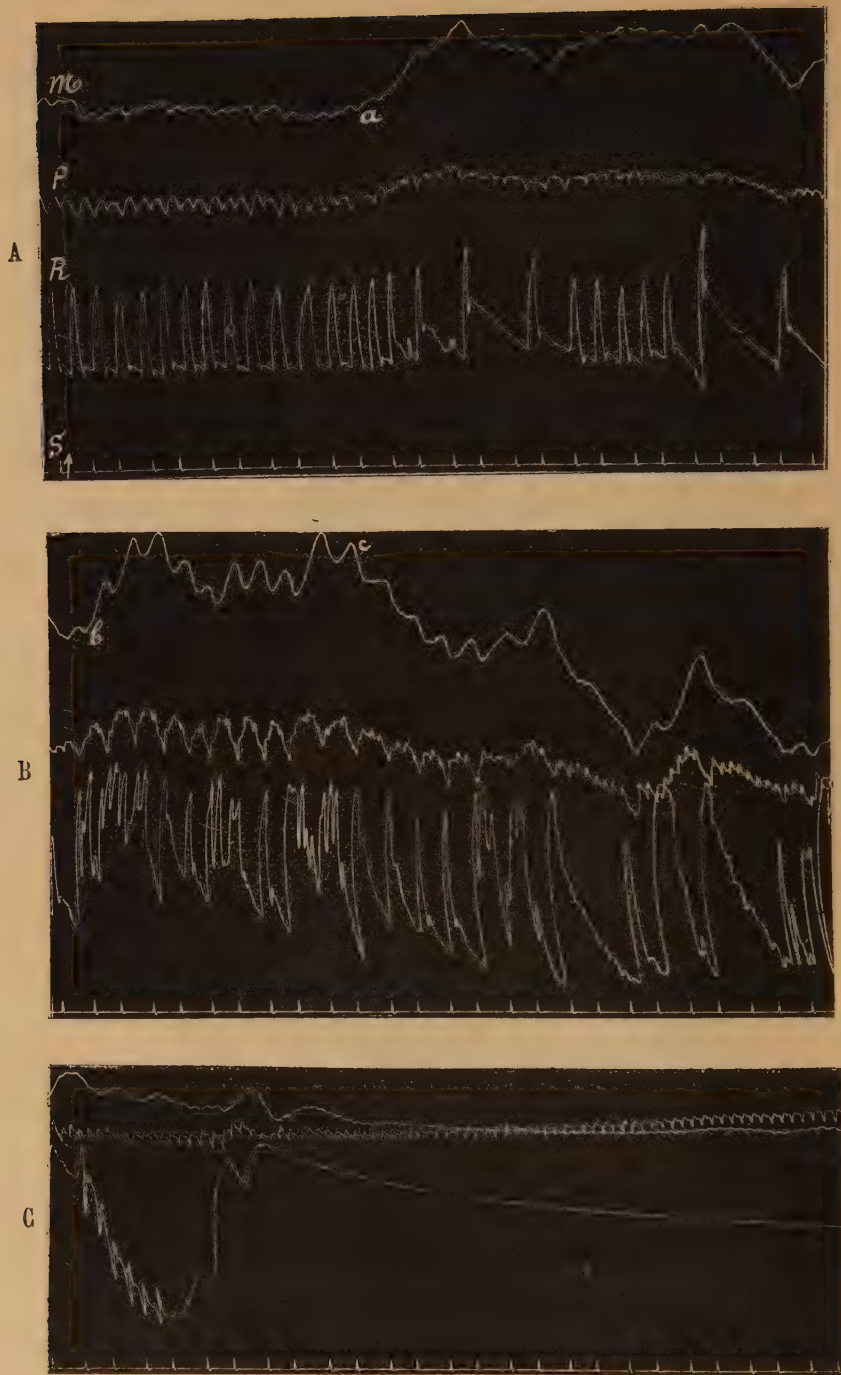


Fig. 123. — Effets d'une injection veineuse de 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine. — La flèche de la ligne S, tracé A, indique le moment de l'injection. — Les trois tracés A, B, C, se succèdent sans interruption; l'un est la suite immédiate de l'autre; on a simplement coupé la bande pour permettre la superposition et faciliter la reproduction. (Réduct. 1/3.)

Au début du tracé A (fig. 123), on injecte, dans la veine, 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Presque aussitôt après l'animal s'est mis à crier et à se défendre vivement; en même temps la courbe s'est élevée, ce qui peut provenir en partie de l'agitation du sujet; mais le mouvement de chute ne s'est pas fait attendre et nous le voyons s'accuser sur les tracés B et C (fig. 123).

A la suite de cette injection, la pression ne s'est pas relevée; on a eu, momentanément, un peu d'accélération respiratoire, mais l'animal s'est endormi profondément et c'est quinze minutes après l'administration du médicament que nous détachons le tracé 124.



Fig. 124. — Tracé détaché 15 minutes après l'injection veineuse de chlorhydrate de morphine. (Réduct. 1/3.)

A ce moment, la plume manométrique n'est pas à plus de 80 millimètres, ce qui représente un écart de 70 millimètres avec l'état normal.

Une nouvelle injection veineuse de 8 centigrammes n'a aucune influence sur la tension, qu'elle ne modifie pas. Seul le pouls s'est notablement affaibli à la suite de ces 16 centigrammes, comme on peut le constater sur la figure 125, détachée trente minutes après le début de l'expérience.

Tant qu'on s'en tient là, et si on ne renforce pas les doses de médicament, l'hypotension persiste pendant toute la durée du sommeil, qui est d'ailleurs plus profond, plus lourd qu'à la suite de la simple injection hypodermique.

Par conséquent, conformément à ce que nous avons avancé plus haut, il faut, dans l'étude des influences cardio-vasculaires de la morphine, et notamment dans l'étude des modifications qu'elle produit sur la tension artérielle, tenir compte de la voie d'introduction.



Fig. 125. — Tracé détaché 30 minutes après le début de l'expérience, immédiatement après une deuxième injection de 8 centigrammes de morphine. (Réduct. 1/3.)

A part une légère et très fugace hypertension de début, qui coïncide souvent avec des mouvements de défense énergiques, la dominante, à la suite de l'injection veineuse de morphine, est l'hypotension; hypotension exagérée, fixe, soutenue, sans aucune tendance au relèvement et aux grandes oscillations que nous avons vus après les injections hypodermiques. Le plus souvent aussi, après l'administration veineuse, les modifications cardiaques notamment, le renforcement et les irrégularités de rythme, que nous avons décrits plus haut, font complètement défaut.

Pour se placer dans les conditions de l'hypodermie, il faut introduire le médicament dans la veine, très lentement, à doses faibles, très progressivement renforcées. Chez les gros chiens, on obtient facilement ces

résultats, en choisissant une veine éloignée du cœur, telle que la fémorale, par exemple. Dans ces conditions, nous avons souvent réussi à éviter l'hypotension dont nous avons parlé.

Dans ce que nous venons d'exposer, avec preuves à l'appui, se trouve certainement une des causes importantes des divergences qui ont séparé les auteurs, dans leur interprétation des effets cardio-vasculaires de la morphine, et si Calvet, Picard, de Boeck et Verhoogen ont donné, de ces effets, la description résumée plus haut, c'est parce qu'ils ont choisi la voie veineuse pour administrer le médicament.

Lorsque la morphine est injectée à doses toxiques, même dans une veine, l'hypotension que nous avons décrite, et qui est la caractéristique de sa phase d'état, ne persiste pas jusqu'à la mort; ceci ne s'observe que dans les cas, exceptionnels il est vrai, où l'animal meurt en pleine narcose, plongé dans un sommeil profond et comateux, dont il ne sort pas un seul instant.

Lorsqu'on atteint les doses fortes, et que celles-ci arrivent à provoquer les manifestations convulsivantes qui leur sont habituelles, la tension artérielle se relève peu à peu et suit presque, dans sa marche ascensionnelle, l'aggravation et l'exagération des accès convulsifs. Elle se maintient ainsi élevée, avec renforcement périodique, tant que l'animal a des crises et ne tombe définitivement qu'au moment de la mort.

C'est ce que nous voyons dans la série de tracés pris sur un chien soumis à des injections veineuses, répétées, de chlorhydrate de morphine.

Une première injection de 12 centigrammes, dans la veine sous-maxillaire avait produit les effets ci-devant décrits et fait tomber la pression de 162 à 86 millimètres ; ce niveau avait été, à peu de chose près, conservé pendant la suite de l'expérience et pendant l'augmentation progressive des doses.



Fig. 126. — Après une injection veineuse de 1 gr. 6 de morphine.
(Réduct. 1/3.)

On est arrivé ainsi jusqu'à 1 gr. 6 de morphine, et c'est après cela qu'on a vu apparaître, sous la forme de mouvements brusques, isolés, les premières manifestations convulsives. Elles sont visibles sur la figure 126 où elles sont représentées par des accidents de la courbe pneumographique R. — A ce moment, la pression est encore à 86 millimètres.

Continuant les injections veineuses de solution morphinique, on arrive jusqu'à 1 gr. 96, et, par les irrégularités respiratoires (fig. 127), on suit facilement l'aggravation de l'état convulsif ; mais on voit, en même temps, la courbe manométrique remonter assez rapidement et atteindre 126 millimètres (fig. 127), puis 135 (fig. 128). A ce moment, l'animal est dans un état de

convulsion permanent ; il a des crises épileptiformes et des accès tétaniques violents, conséquences de l'injection de 3 gr. 16 de poison.

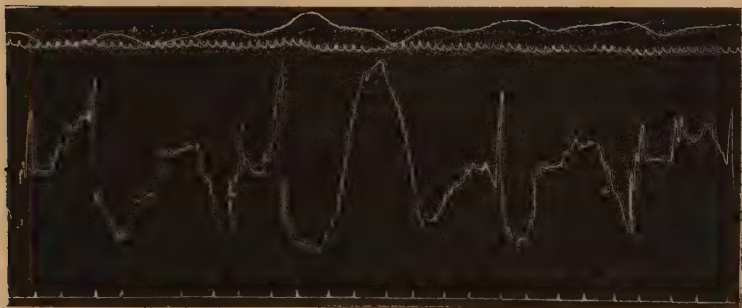


Fig. 127. — Après l'injection veineuse de 1 gr. 96 de morphine. La pression commence à remonter. (Réduct. 1/3.)

Ce n'est qu'aux approches de la mort, à la suite d'un dernier spasme, que la pression cède, lorsque les batte-

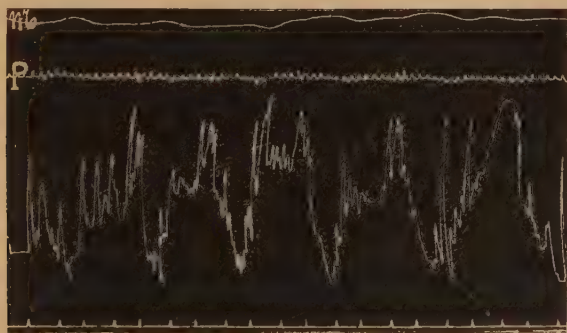


Fig. 128. — L'animal a reçu le total de 3 gr. 16 de morphine dans la veine. (Réduct. 1/3.)

ments cardiaques s'espacent pour s'arrêter enfin définitivement, mais après la respiration.

Naturellement, de ce relèvement ultime de la pression

artérielle, nous ne faisons pas un caractère particulier des actions pharmacodynamiques de la morphine. Ce sont des effets qui ne sont pas en opposition avec l'hypotension qui accompagne, au contraire, les manifesta-

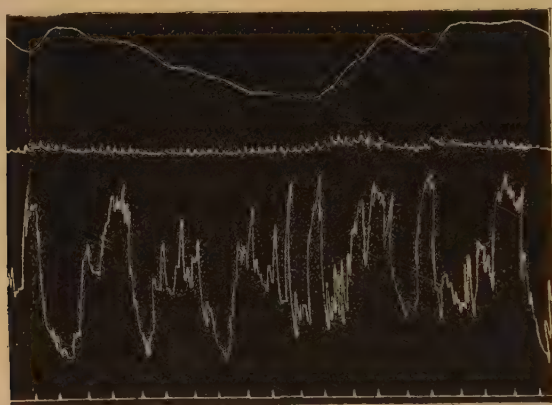


Fig. 129. — Suite du tracé précédent. (Réduct. 1/3)

tions qu'elle produit aux doses physiologiques et thérapeutiques, car ils dépendent et sont liés entièrement à la phase toxique et à l'*état convulsif*.

En résumé, quand la morphine est introduite, à dose hypnotique, dans le tissu conjonctif du chien, elle produit d'abord une légère hypertension vasculaire, suivie d'un mouvement inverse d'hypotension très accusé au début, mais non persistant.

En effet, pendant la phase d'état, lorsque l'animal est plongé dans le sommeil morphinique classique, sa pression artérielle est rarement inférieure à 145 ou 135 millimètres, la différence avec la pression normale dépassant rarement 20 millimètres et se trouvant être souvent inférieure à ce chiffre. L'hypotension du sommeil de

la morphine, consécutive à une injection hypodermique, est donc toujours modérée.

À la suite de l'injection veineuse, au contraire, la dépression vasculaire est, dès le début, considérable ; la différence avec l'état normal se mesure par 80 ou 75 millimètres et, si la dose est un peu forte, cette différence persiste pendant toute la durée de l'action.

Une hypotension exagérée et soutenue, pouvant atteindre le niveau inférieur de 85 à 90 millimètres de mercure, telle est la conséquence de l'introduction de la morphine dans une veine.

Modifications de la pression chez les animaux que la morphine n'endort pas. — Nous avons étudié graphiquement les modifications de la pression chez le cheval, le bœuf, la chèvre, le mouton, le porc et le chat. Or, chez tous ces animaux, la dominante pharmacodynamique est l'*hypertension artérielle*, au moins quand on reste dans les limites des doses thérapeutiques.

En effet, dans ces espèces, quelle que soit la voie d'introduction, l'action des doses modérées de morphine, sur les vaisseaux et la pression, est la vasoconstriction et l'hypertension. La courbe manométrique ne tombe que vers la fin de l'action ou à la suite de l'emploi des doses exagérées ; d'ailleurs, ce dernier phénomène est d'autant plus retardé que la résistance des sujets à la morphine est plus grande.

Ainsi, nous verrons que chez la chèvre il faut aller parfois jusqu'à la dose de 10 grammes, en injections veineuses progressives, pour voir la pression tomber, et encore cette chute manométrique ne survient-elle sou-

vent qu'aux approches de la mort. Chez les bovins, au contraire, qui sont beaucoup plus sensibles, 1 gr. 50 à 2 grammes de morphine, en injection hypodermique, déterminent d'abord de l'hypertension, mais produisent ensuite des effets inverses, qui peuvent même s'accompagner de troubles graves, s'il s'agit d'animaux déjà affaiblis et débilités.

Quelques exemples confirmeront nos dires.

Cheval. — La figure 130 montre à gauche, I, un tracé

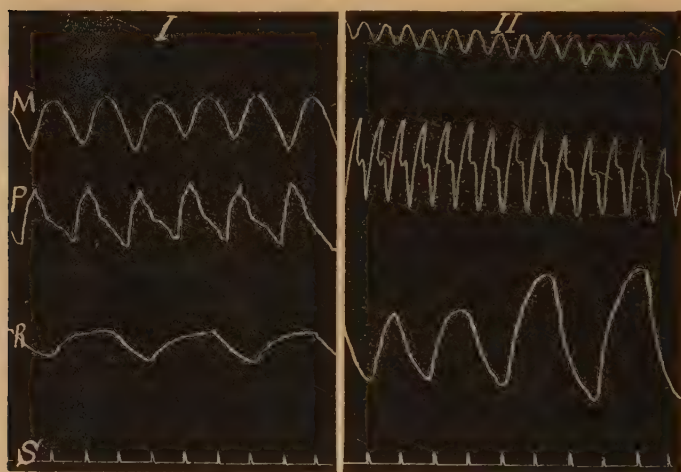


Fig. 130. — Modifications circulatoires pendant la morphinisation chez un cheval. — I. État normal. — II. 15 minutes après une injection veineuse de 25 centigrammes : — M, tension artérielle ; — P, sphygmographe ; — R, respiration ; — S, secondes, (zéro pour la pression). (Réduct. 5/12.)

normal de tension artérielle, de pouls et de respiration, pris chez un cheval âgé ; l'appareil explorateur, placé sur la carotide et relié au manomètre, était un tube en T d'assez fort calibre, dans de bonnes conditions pour indiquer au besoin les variations d'origine périphérique.

On voit, sur ce tracé, que le cœur avait 40 pulsations; le niveau moyen de la pression normale était de 158 millimètres.

Une injection veineuse de 25 centigrammes a donné, 15 minutes après, les modifications qui s'observent sur le tracé II. Le renforcement et l'accélération du pouls y sont manifestes; on compte 86 pulsations par minute; la tension artérielle est aussi très augmentée et atteint 194 millimètres.

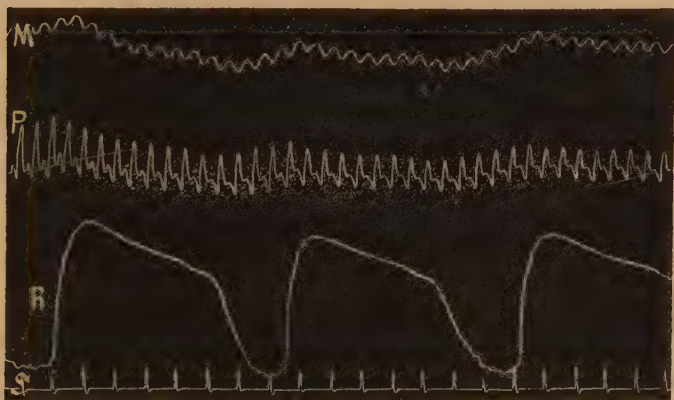


Fig. 131. — Tracé pris 1. h. 15 après l'injection intra-veineuse de 25 centigrammes de chlorhydrate de morphine (cheval).

Cette augmentation fort remarquable de la pression ne dure pas, et, vers la fin de l'action, lorsque commencent à apparaître les symptômes vertigineux, elle baisse progressivement. C'est ce que l'on peut voir sur la figure 131, qui représente la suite de l'expérience précédente et montre un fragment de tracé pris 1 h. 15 après la médication.

La pression oscille entre 146 et 160 millimètres, ce qui donne une moyenne de 153 millimètres. Par

rapport à la pression normale, cette baisse n'est pas considérable.

Quant au pouls, on voit, sur le même tracé, que loin de se ralentir, lorsque la phase de congestion va apparaître, il s'accélère bien davantage encore et atteint 111 pulsations ; il s'est de plus affaibli beaucoup, ce qui confirme ce que nous avons avancé plus haut.

EXPÉRIENCE CXXIII (7 mars 1893).

Une jument âgée, mais encore vigoureuse, à qui on a coupé, de chaque côté, les deux cordons sympathiques cervicaux, parfaitement isolés, est couchée sur une table, puis mise en relation, par un tube en T fixé sur la carotide, avec les enregistreurs de la pression et du pouls.

La section des sympathiques a déterminé des troubles sur lesquels nous reviendrons plus tard, car, pour le moment, nous n'avons qu'à nous intéresser aux modifications circulatoires que doit produire la morphine dans ces conditions.

Nous inscrivons donc le tracé qui doit nous renseigner sur l'état des fonctions, avant l'administration de la morphine (fig. 132). On relève 136 millimètres de pression, 30 pulsations, 36 respirations.

On injecte alors, dans la veine jugulaire, 75 centigrammes de chlorhydrate de morphine, dont les effets, inscrits figure 133, se traduisent par un relèvement de la courbe manométrique à 142 millimètres. Le pouls est légèrement accéléré, 35 pulsations, et la respiration un peu ralentie.

Les choses ne changeant pas, on pratique une nouvelle injection de morphine, qui porte la totalité de la dose à 1 gr. 20 ; on attend environ dix minutes pour détacher le tracé 134 où, comme sur le précédent, les modifications les plus apparentes portent sur un relèvement de la tension artérielle qui atteint

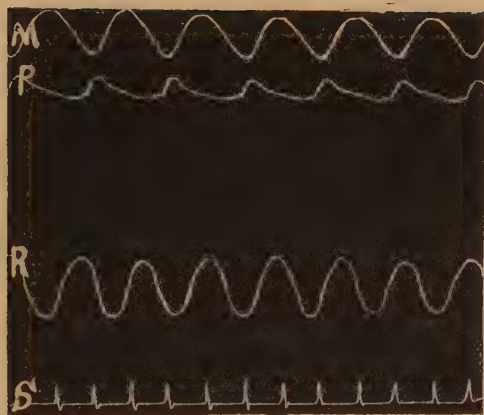


Fig. 132. Modifications circulatoires pendant la morphinisation, chez un cheval dont on a coupé les cordons cervicaux du sympathique. — *Tracé normal* avant médication. — M, manomètre; — P, pouls; — R, respiration; — S, secondes (zéro pour la pression). (Réduct. 1/4.)



Fig. 133. — Effets d'une injection de 75 centigrammes de morphine. (Dans le même ordre, les courbes ont la même signification que dans le présent tracé). (Réduct. 1/4.)

148 millimètres ; le pouls est peu modifié, mais la respiration a des tendances aux arrêts en expiration.

On renforce encore la quantité de médicament injectée et on arrive au total de 2 gr. 25.

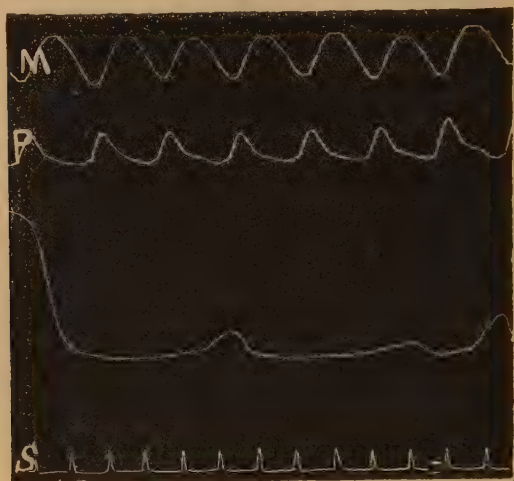


Fig. 134. — Effets d'une injection de 1 gr. 20. (Réduct. 1/4.)

Les modifications produites ont été cette fois beaucoup plus apparentes ; des intermittences cardiaques, visibles sur le tracé du pouls, se sont montrées toutes les 4 ou 5 pulsations, donnant à l'ensemble des courbes une apparence ondulée, très nette sur la figure 135.

En prenant la moyenne des situations extrêmes de la courbe manométrique, on évalue la pression à 154 millimètres.

Malgré des intermittences, qui n'ont pas moins de trois secondes et demie de durée, le cœur a encore 36 contractions par minute, ce qui provient de ce que les 4 ou 5 contractions, groupées entre les intervalles de repos, se produisent avec un rythme de 46 à 50 à la minute. Ces contractions rapprochées augmentent la valeur de la tension, par accumulation des ondes sanguines, lancées dans les vaisseaux coup sur coup,

mais, à chaque intermittence, on voit la courbe retomber pour remonter ensuite.

Les mouvements respiratoires sont lents, 15 par seconde, supérieurs en nombre à ce qu'ils sont habituellement chez le cheval; ils sont amples et profonds dans les deux sens.

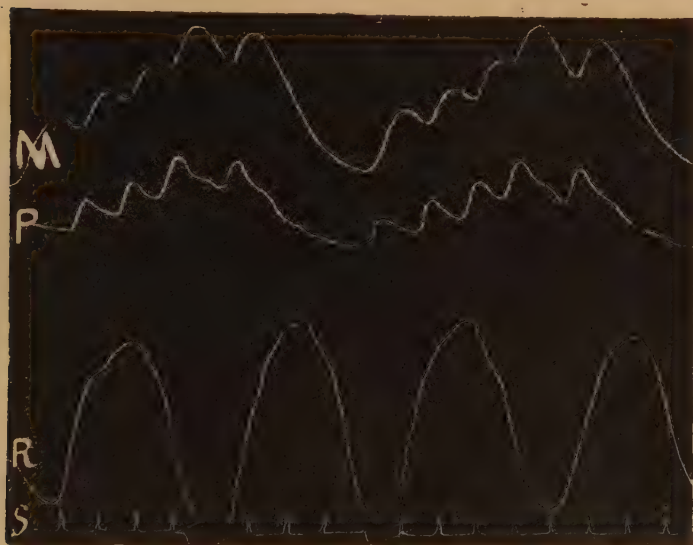


Fig. 135 — Effets d'une injection de 2 gr. 25 de morphine.

Naturellement, pendant que se surajoutaient les doses et que se déroulaient les modifications précédentes, l'animal était très agité et manifestait tous les effets apparents déjà décrits dès le début de ce travail.

Mais dans ce cas, comme dans le précédent, les dominantes de l'action de la morphine, sur la pression et le pouls, sont l'hypertension et l'accélération qui, cependant, proportionnellement aux doses injectées, n'ont pas eu autant d'importance.

Dans cette dernière expérience, nous n'avons pas attendu les effets éloignés et nous nous sommes arrêté quarante minutes après la première injection.

Bœuf. — Chez le bœuf nous n'avons pas eu la facilité de multiplier beaucoup nos essais graphiques sur l'action cardio-vasculaire de la morphine, et les quelques tracés que nous possédons ne sont pas bons ; malgré cela, nous avons pu constater, que, comme chez le cheval, la tension artérielle s'élève sous l'influence de cet alcaloïde.

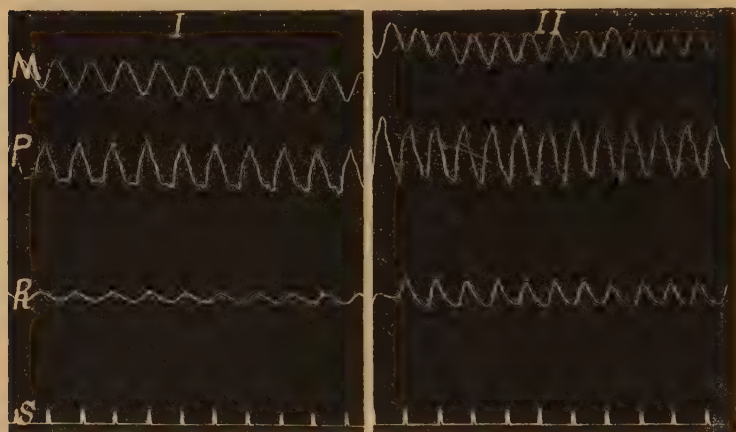


Fig. 136. — Modification circulatoire produite par la morphine, chez le bœuf. — I. Etat normal. — II. Après morphinisation. — M, manomètre, — P, pouls; — R, respiration (mauvais tracé); — S, secondes.

C'est ce que prouve la comparaison des tracés I et II de la figure 136, correspondant, le premier, à l'état normal, le second à l'injection de 50 centigrammes de chlorhydrate de morphine dans la veine d'une vache.

Mais, chose essentielle, chez le bœuf cette élévation de la tension artérielle est liée à l'emploi des doses faibles, doses que nous appellerons *thérapeutiques*, si l'on veut, pour bien indiquer que celles qui sont plus élevées sont dangereuses.

En effet, quand on a administré ces dernières, par n'importe quelle voie, la pression s'élève au début, mais cède ensuite, retombant un peu en dessous de la pression normale. C'est à ce moment que, chez les bêtes âgées, on a à redouter les effets congestifs cérébraux, qui donnent aux animaux l'apparence somnolente et qui, en s'exagérant, sont l'origine d'accidents très graves, analogues à ceux que nous décrirons dans la suite.

Caprins. — Nous ne reproduirons ici que deux expériences faites, l'une chez une chèvre âgée, l'autre sur un tout jeune cabri; les résultats qu'elles renferment sont conformes à ce que nous avons annoncé et à tous ceux que nous avons obtenus chez les caprins.

EXPÉRIENCE CXXIV (17 février 1893).

Vieille chèvre, très maigre, pesant 39 kilogrammes. Fixée sur la table et mise en rapport avec les explorateurs de la pression, du pouls et de la respiration.

On détache le tracé normal 137 et, se servant d'une solution de chlorhydrate de morphine à 5 pour 100, on introduit dans la veine jugulaire des doses fractionnées et progressives de ce médicament qui, peu à peu, relèvent la pression et augmentent l'énergie des pulsations sphygmographiques, comme il est aisé de le constater sur la figure 138, détachée après une injection de 4 grammes d'alcaloïde.

On continue, lentement, les injections qui donnent toujours les mêmes résultats et maintiennent l'hypertension primitive et le renforcement des pulsations sphygmographiques.

Cependant, assez brusquement, après l'injection de 8 grammes, le pouls devient allorhythmique et prend les caractères que nous avons déjà décrits plus haut. Sur la figure 139, le pouls

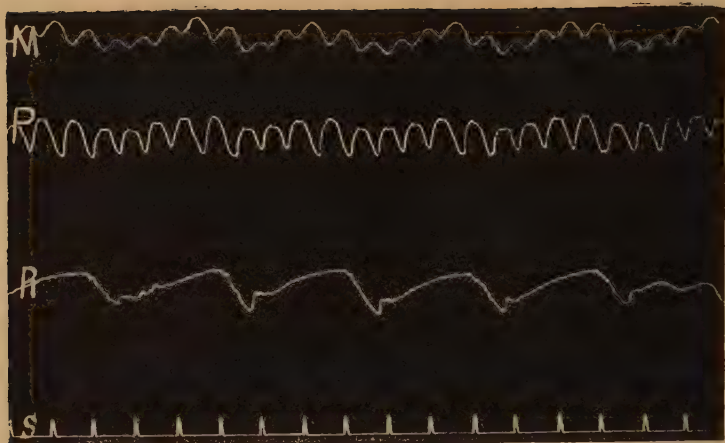


Fig. 137. — Tracé manométrique, sphygmographique et respiratoire normal d'une chèvre, avant morphinisation ; — M, pression, 140 millimètres. — P, pouls, 90 ; — R, respiration, 18 ; — S, secondes zéro pour la (pression). (Réduct. 1/4)

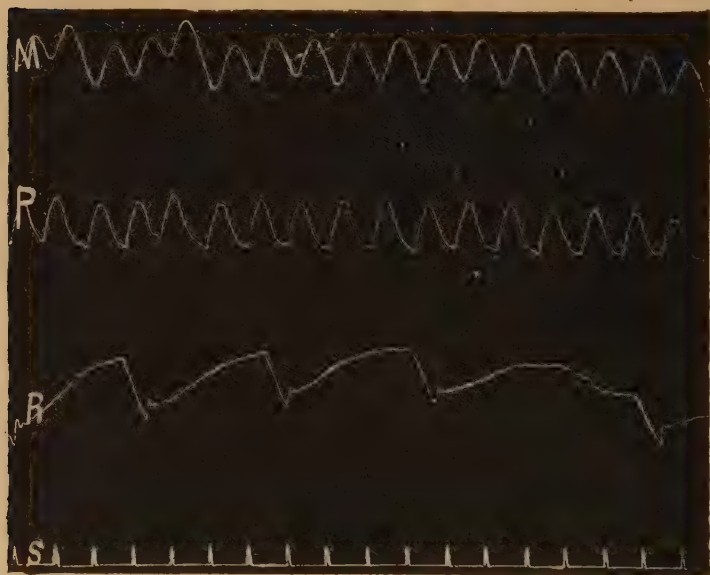


Fig. 138. — Après injection veineuse de 4 grammes de morphine à une chèvre. — M, pression, 178 ; — Pouls, 60 ; — R, respiration, 14. (Réduct. 1/4.)

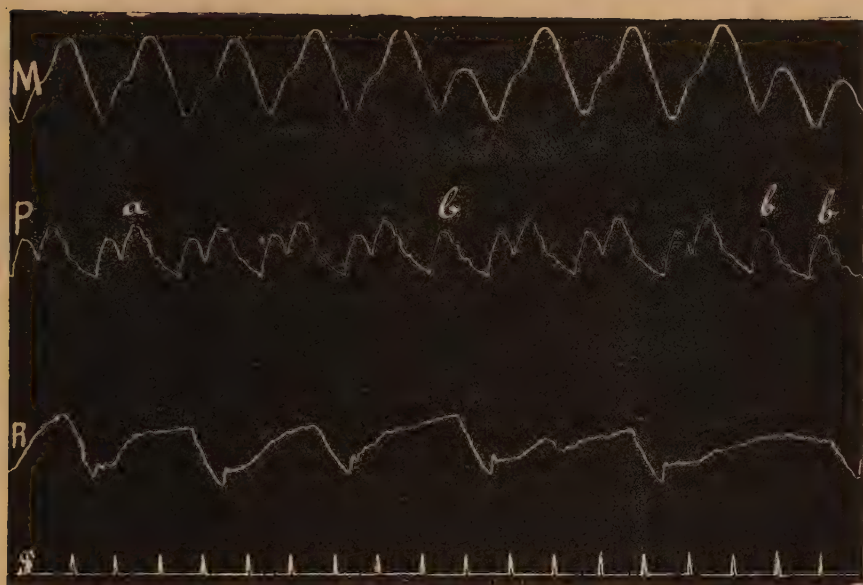


Fig. 139. — Après injection veineuse de 8 grammes de morphine. Pression moyenne 178 millimètres, — Pouls, 68; — respiration 16. (Réduct. 1/4.)



Fig. 140. — Après injection veineuse de 8 gr. 25. — Pression moyenne, 176. — Pouls, 48 pulsations polycrotes, certainement doubles. — Respiration, 18. (Réduct. 1/4.)

bigéminé est fort beau, avec une impulsion seconde plus forte que la première; au milieu de ces couples, on note des pulsations simples sur lesquelles des soulèvements d'élasticité traduisent les contractions insuffisantes du cœur et le degré de

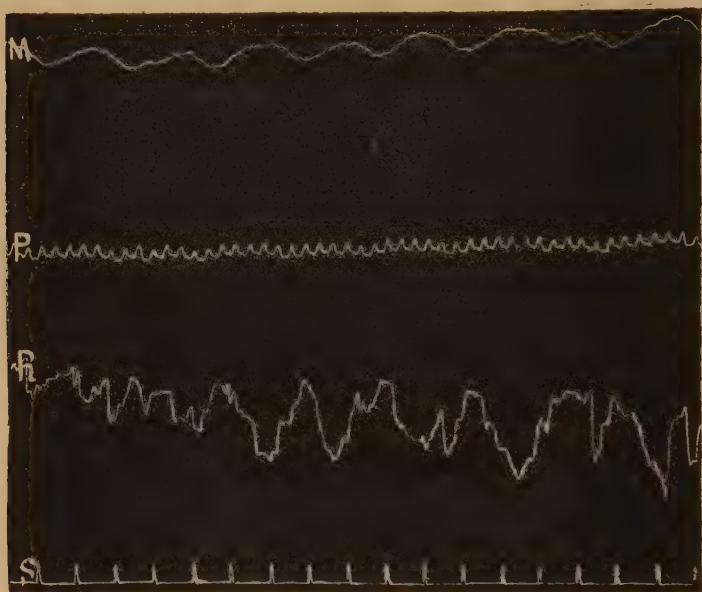


Fig. 141. — Dix minutes après une injection de 10 gr. 75 de morphine, dans la veine d'une chèvre. — P, pression, 191 millimètres; — Pouls, 148; — Respiration: accélérée et irrégulière, par suite de la grande agitation du sujet. (Réduct. 1/4.)

tension de la paroi artérielle. C'est peu à peu le rythme qui va prédominer seul, par suite de la tendance du cœur à accélérer ses pulsations et à s'affaiblir.

L'accélération et l'affaiblissement du pouls ne tardent pas à se produire, lorsque les doses de morphine, introduites dans la veine, arrivent à être très élevées, et c'est ce que nous voyons, notamment, dix minutes après l'administration de 10 gr. 75. Le tracé 141, détaché à cette phase, confirme la chose; nous y voyons que le pouls, très petit, est très

accélééré aussi, mais que la pression, qui n'a pas cédé un seul instant, se maintient autour de 191 millimètres. A ce moment, la chèvre est constamment agitée par des tremblements généraux; ses muscles sont contracturés et tout permet de comprendre l'action vaso-constrictive énergique qui persiste malgré tout.

La mort est survenue, d'ailleurs, brusquement, par arrêt primitif de la respiration, quinze minutes après la dernière dose, portant le total injecté à 10 gr. 75.

Pendant toute la durée de l'expérience, la bête a été très agitée; elle mâchonnait, cherchait à mordre et salivait abondamment. En somme, elle a présenté les manifestations ci-devant décrites dans la première partie de ce travail.

EXPÉRIENCE CXXV (28 avril 1893).

Nous avons fait cette expérience sur un petit cabri, âgé seulement de sept semaines.

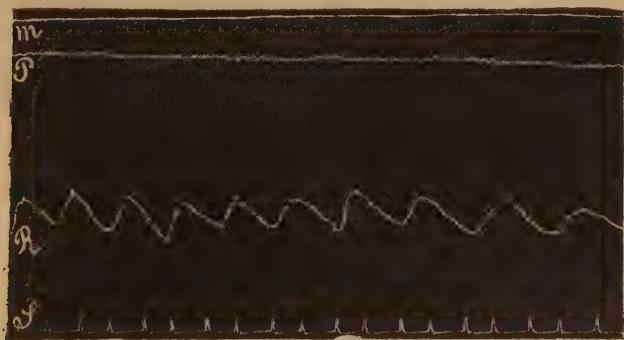


Fig. 142. — Tracé manométrique, sphygmographique et respiratoire normal pris sur un cabri avant morphinisation. — *m*, pression, 114 millimètres; — *P*, pouls, 198; — *R*, respiration, 30; — *S*, secondes; zéro pour la pression. (Réduct. 1/4.)

Elle est intéressante, parce que pas mal de modifications, déjà

décrites, y sont plus apparentes que sur les autres tracés que nous avons pris chez des chèvres.

Les courbes normales, comme le montre la figure 142, étaient quant au pouls et à la pression, presque indéchiffrables, mais nous en donnons cependant un spécimen, précisément pour montrer l'importance des effets produits par le médicament.

Nous nous servons d'une solution à 4 pour 100, et procédons par injections successives de 1 centimètre cube.

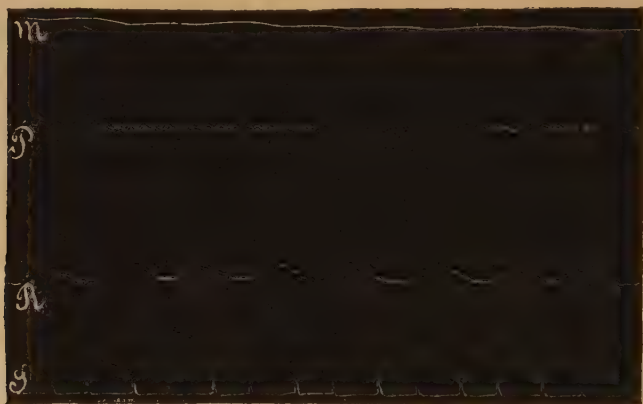


Fig. 143. — Après injection de 8 centigrammes de morphine dans la jugulaire d'un cabri. — Pression, 134; — pouls, 192; — respiration, 30. (Réduct. 1/4)

Les 4 premiers centigrammes, relèvent la pression et donnent un peu plus d'énergie aux pulsations sphymographiques qui sont également moins nombreuses, effets qui s'accroissent davantage lorsque la dose est portée à 8 centigrammes (voy. tracé 143). Le petit animal commence à s'agiter et à mâchonner.

On continue les injections et on atteint peu à peu 48 centigrammes, dose qui a pour résultat de mettre notre cabri dans un état d'agitation extrême; il se débat fréquemment en poussant des cris plaintifs, cherche à prendre avec les dents et à mordiller tous les objets environnants.

La tension artérielle s'est encore relevée, les influences respi-



Fig. 144. — Après injection veineuse de 48 centigrammes de morphine à un cabri. — Pression, 140; — pouls, 174; — respiration, 30. La respiration est plaintive.

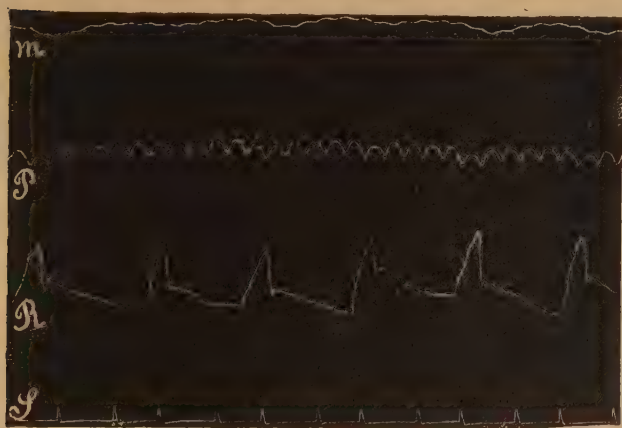


Fig. 145. — Après injection de 1 gr. 28 de chlorhydrate de morphine dans la veine d'un cabri. — Pression, 143; — pouls, 150; — respiration, 27.

ratoires se font beaucoup mieux sentir et on peut remarquer aussi (fig. 144), que le tracé sphymographique P est ou commence

à devenir beaucoup plus net ; les changements qu'il a subis depuis les 8 centigrammes sont certainement plus importants que ceux de la pression. C'est encore ce qui ressort de la lecture du tracé 145, pris lorsque nous eûmes atteint le total de 1 gr. 28.

L'action modératrice et tonique de la morphine sur le cœur du cabri, de même nature, mais plus apparente encore que chez la chèvre de l'expérience précédente, nous semble intéressante, et

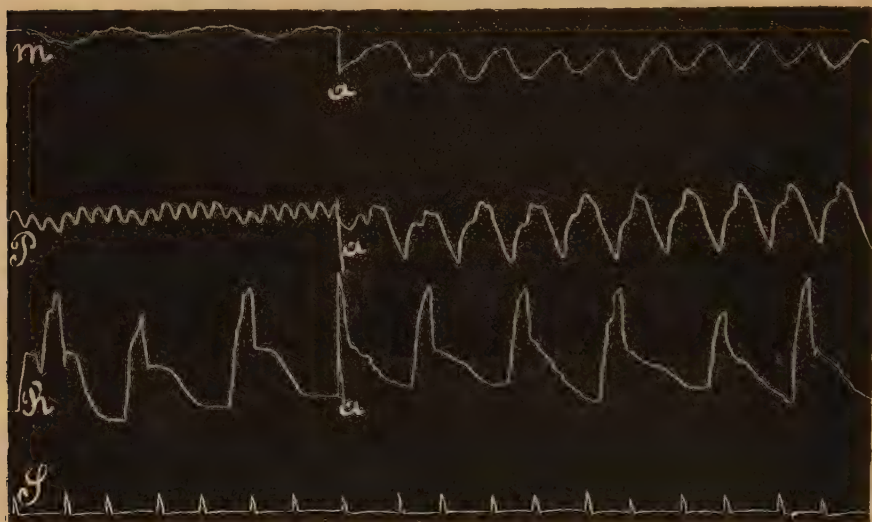


Fig. 146. — Sept minutes après une injection veineuse de morphine.

d'autant plus qu'elle n'a pas manqué de se continuer par des modifications du rythme, analogues à celles que nous avons déjà décrites, et cela, sans addition d'une dose supérieure à la dernière dont il vient d'être question. En effet, sur le tracé 146, on voit que, pendant un temps d'arrêt *a, a, a*, le jeu du cœur et la pression ont subi un changement important. Il n'y a pas de doute sur le caractère bigéminé du pouls ; à partir de *a*, on voit que sa courbe ascendante se fait manifestement en deux temps. La pression a légèrement baissé (143 millimètres), et le pouls a 54 pulsations doubles correspondant à 108 contractions.

Nous n'avons pas augmenté la dose de morphine, désirant, en présence de ces actions franches de ralentissement, nous livrer à des investigations dont il sera question plus loin, quand nous étudierons le mécanisme des effets cardio-vasculaires de la morphine. Nous reprendrons donc cette expérience.

Porc. — Chez le porc, nous n'avons pu prendre qu'un seul tracé des modifications cardio-vasculaires produites par la morphine, mais l'expérience a été bonne ; aussi, malgré cette insuffisance de documents, nous avons accepté et généralisé les faits suivants qui concordent d'ailleurs parfaitement avec ceux que nous avons observés déjà chez les animaux que la morphine excite.

EXPÉRIENCE CXXVI (27 février 1893).

M. le professeur Lesbre ayant mis à notre disposition un porc destiné aux dissections, nous avons tenté de prendre un tracé de pression carotidienne, du poulx et des mouvements respiratoires.

Malgré l'encolure courte de l'animal et l'accumulation considérable de la graisse, nous sommes arrivés assez facilement avec nos appareils à obtenir un bon tracé normal, dont la figure 147 donne une réduction exacte.

On enregistrait une pression de 168 millimètres, 84 pulsations artérielles et 12 mouvements respiratoires par minute.

Une première injection de 50 centigrammes de chlorhydrate de morphine, dans le tissu conjonctif, n'a pas modifié beaucoup les grandes fonctions ; c'est ce qui nous a décidé à injecter la même dose, dans une veine auriculaire, facile à atteindre sans délabrement.

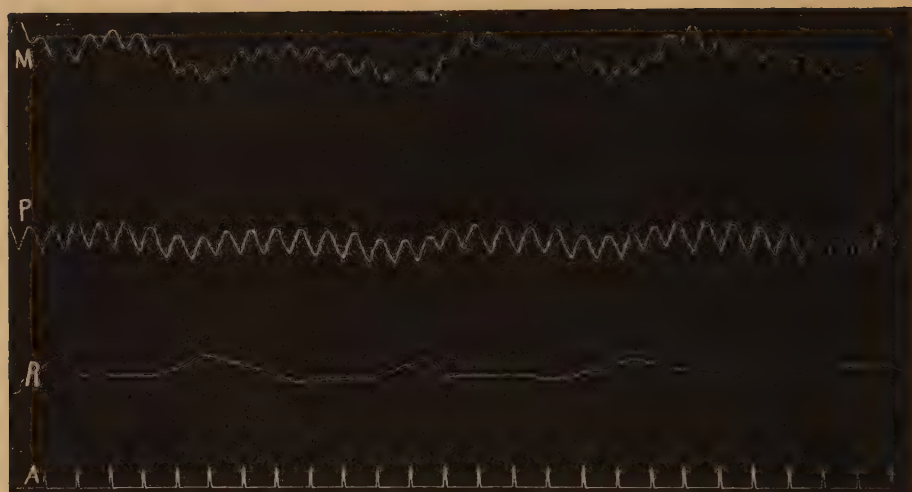


Fig. 147. — Tracé normal pris sur un porc. — M, pression ; — P, pouls ; — R, respiration ; — A, secondes (zéro pour la pression). (Réduct. $\frac{1}{3}$.)

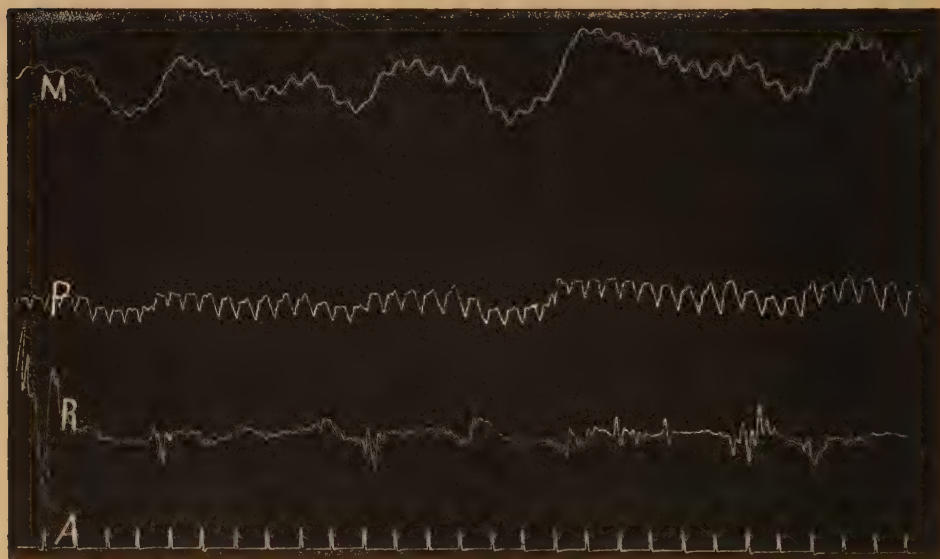


Fig. 148. — Tracé pris 25 minutes après une injection de 1 gramme de morphine.

Cette fois, nous avons pu constater, ce qui d'ailleurs se voit sur le tracé 148, une augmentation de la tension artérielle, qui a oscillé entre 174 et 182 millimètres ; le cœur s'est accéléré et a atteint 180 pulsations.

A l'examen attentif de la courbe du pouls, on trouve un renseignement complémentaire.

C'est une tendance à l'anacrotisme, se traduisant par de petits accidents sur les lignes ascendantes et la disposition du sommet de chaque courbe, en plateau ascendant.

Ceci nous paraît liée à la vaso-constriction et à l'obstacle qu'elle apporte à la libre circulation du sang. Le cœur éprouve quelques difficultés à se vider et, à chaque systole, parvient à chasser avec peine la quantité de sang contenue dans ses ventricules. Or le débit du cœur diminuant toujours, à mesure que la pression augmente, l'ondée sanguine est moins forte et le pouls perd de son amplitude. Cela n'implique pas un affaiblissement de l'organe propulseur, car, à l'exemple de tous les organes actifs, le cœur règle son effort sur la résistance à vaincre et il peut, même dans le cas présent, avoir conservé toute son énergie ou en dépenser davantage, sans que la courbe sphymographique nous permette de le voir.

Nous faisons ces observations parce que, dans tous les tracés que nous avons déjà pris sur les animaux des autres espèces, en nous aidant du concours d'explorateurs cardiaques, nous avons constaté un renforcement de l'énergie du cœur par la morphine. Nous n'avons pas pu l'apprécier directement chez le porc, peut-être aussi, dans le cas présent, la dose était-elle trop forte, mais nous ne pensons pas que la seule expérience graphique que nous rapportons ici puisse nous autoriser à déclarer qu'au point de vue de l'action cardiaque la morphine agit d'une façon toute spéciale chez les porcins.

Nous le pensons d'autant moins qu', dans d'autres expériences sur des porcelets maigres, la simple exploration manuelle du choc et de l'artère nous a permis de constater une augmentation appréciable de l'énergie des contractions.

Poursuivant notre expérience ; cinquante-cinq minutes après

le début des premières manifestations, l'animal ayant reçu un complément de morphine, portant la dose à 2 grammes, nous



Fig. 149. — Tracé pris 35 minutes après le début des premières manifestations du morphinisme; l'animal ayant reçu le total de 2 grammes de médicament.

avons pris le tracé 149. Il correspond à la dernière phase de la médication et montre d'abord que la pression artérielle

était toujours à un niveau supérieur; on y voit aussi que le sujet n'était pas plongé dans un sommeil calme et profond, mais qu'au contraire il était très agité; il se débattait continuellement sur la table et montrait périodiquement, toutes les dix-huit ou vingt secondes, des secousses convulsives d'une certaine violence.

Sur le graphique, on trouve la trace de deux de ces accès qui correspondaient aux accidents C.

En somme, cette dernière expérience nous montre surtout l'action vaso-constrictive de la morphine, chez les animaux de l'espèce porcine.

En résumé, chez les animaux que la morphine endort, le chien en particulier, le phénomène dominant est la baisse de pression vasculaire, précédée habituellement d'une surélévation passagère de la courbe manométrique.

Au contraire, dans les espèces que la morphine ne narcotise pas, on enregistre toujours l'hypertension artérielle; la chute manométrique n'apparaît qu'à la fin de l'action ou quand la dose est trop forte. Ce dernier phénomène se montre d'autant mieux, et d'autant plus vite, que les sujets sont moins résistants à l'intoxication morphinique.

V. MODIFICATIONS DE LA VITESSE DU COURANT SANGUIN PENDANT L'ACTION DE LA MORPHINE.

Dans notre aperçu bibliographique préliminaire, nous avons vu plus haut que peu d'auteurs ont étudié directement, à l'aide des appareils spéciaux, les modi-

fications de la vitesse du courant sanguin, pendant la morphinisation.

Cependant, par la numération et l'inscription des gouttes de sang, qui tombaient d'un tube de verre fixé dans la jugulaire, après ligature de tous les troncs veineux qui se jettent dans la faciale postérieure et la jugulaire externe, *sauf la veine cérébrale inférieure*, de Boeck et Verhoogen ont mesuré, chez le chien, la vitesse d'écoulement du sang qui revient du cerveau. Or, ils disent avoir constaté que, pendant la narcose morphinique, l'écoulement cérébral n'est pas modifié, mais qu'il y a simplement une répartition différente du sang, dans les deux districts basilaire et cortical : la quantité de sang qui passe par les vaisseaux corticaux étant moindre que celle qui s'écoule par les vaisseaux de la base.

Les expériences de Stcherbak nous ont beaucoup plus intéressé, car, bien que faites aussi en vue d'étudier plus spécialement l'afflux et le reflux du sang du cerveau, pendant le sommeil morphinique, elles renferment des renseignements précis sur l'état de la vitesse du courant sanguin chez les animaux morphinisés.

Dans ces expériences, la vitesse du sang est déterminée au moyen d'un procédé photographique, à l'aide du photohémotachomètre de Zybouski, sorte de tube piézométrique de forme tout à fait spéciale, dans lequel la différence, entre le niveau liquide dans chaque tube, est en rapport avec la quantité de sang qui passe, en une unité de temps, à travers la canule basale fixée sur le vaisseau.

C'est cette différence de niveau, dans les deux tubes, qui est fixée par la photographie ; de telle sorte que, sur les photogrammes ainsi obtenus, l'écart ou l'intervalle qui sépare les deux lignes dentées, qui se font

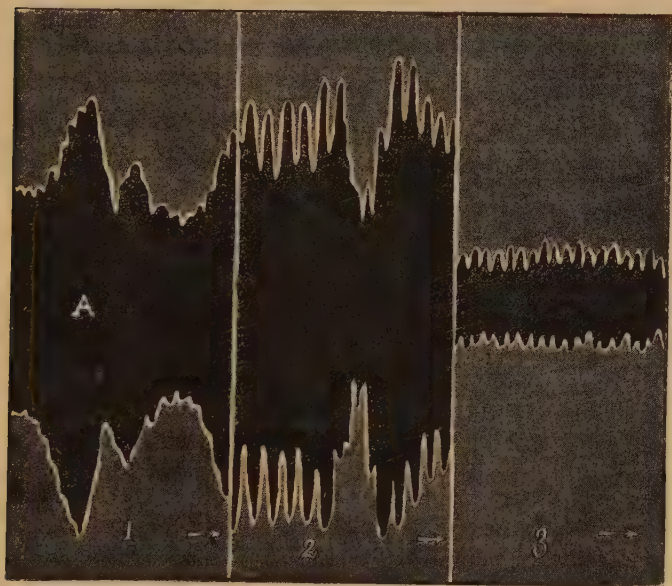


Fig. 150. — Vitesse du sang dans la carotide primitive du chien, la carotide externe étant préalablement liée. — 1, avant l'injection de morphine ; — 2, immédiatement après l'injection de 12 milligrammes de morphine par kilogramme, dans la veine fémorale ; — 3, au bout de 30 minutes, pendant le sommeil morphinique. (Stcherbak.)

vis-à-vis, correspond à la quantité de sang qui passe, c'est-à-dire à la vitesse du sang dans le vaisseau.

Nous avons fait reproduire les photogrammes contenus dans le travail de Stcherbak, à l'appui des conclusions de cet auteur, dont nous tirerons parti bientôt.

La figure 150 indique les modifications de la vitesse du sang dans la carotide primitive du chien morphinisé. En comparant l'écart des lignes 2 à celui de l'état normal A, on voit qu'au premier moment de l'action de la morphine il y a accroissement du courant sanguin

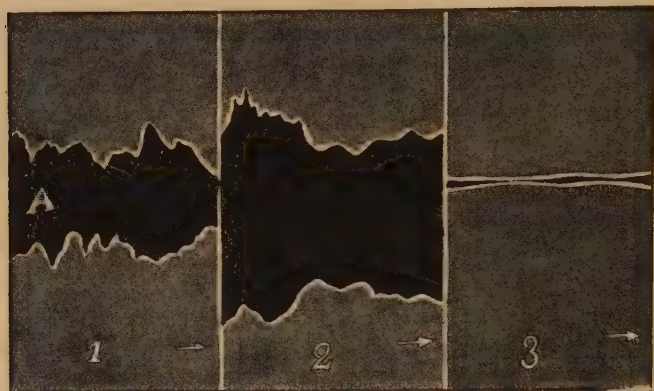


Fig. 151. — Vitesse du sang dans la veine jugulaire externe du chien ; la branche superficielle de cette veine étant liée préalablement. — 1, avant l'injection de morphine ; — 2, immédiatement après l'injection de 12 milligrammes de morphine, par kilogramme de poids, dans la veine fémorale ; — 3, au bout de 30 minutes, pendant le sommeil. (Stcherbak.)

dans l'artère ; en revanche, plus tard, après l'établissement de la narcose, la quantité de sang qui afflue au cerveau diminue d'une façon très accusée (3, fig. 150).

Dans la veine jugulaire externe, les modifications se produisent dans le même sens. Au début de la morphinisation (2, fig. 151), il y a accroissement du courant sanguin, mais trente minutes après, pendant le sommeil morphinique, la quantité de sang qui revient de la tête diminue d'une façon considérable (3, fig. 151) *et cette diminution de vitesse, dans le vaisseau*

efférent, est même beaucoup plus importante que dans l'artère.

Nous soulignons ce détail, à cause de l'intérêt qu'il a dans l'interprétation des expériences.

Stcherbak a observé également des modifications analogues de la circulation, dans les vaisseaux fémor-

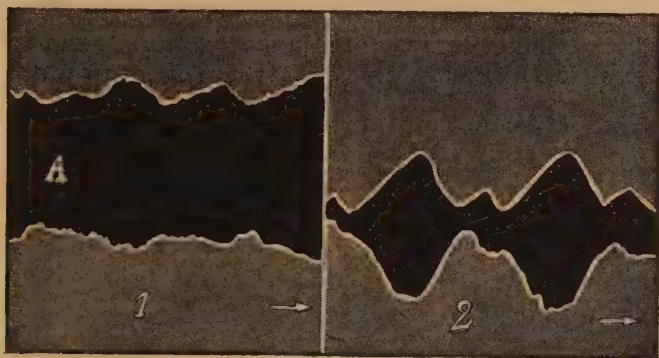


Fig. 152. — Vitesse du sang dans la veine fémorale du chien. — 1, avant l'injection; — 2, 30 minutes après l'injection de 12 milligrammes de morphine, pendant le sommeil. (Stcherbak.)

raux (voir fig. 152), mais il déclare que, dans cette région, elles sont moins prononcées.

Les faits enregistrés par Stcherbak sont absolument ceux que nous avons nous-même obtenus chez le chien, en nous servant d'un procédé différent; mais Stcherbak, comme nous le verrons, leur a accordé une signification fautive dans leur interprétation.

En effet, nous avons repris l'étude des modifications de la vitesse du courant sanguin par la morphine, en nous servant des procédés hémodynamographiques, introduits en physiologie expérimentale par M. le professeur Chauveau, et voici ce que nous avons constaté :

Chez les animaux narcotisés par la morphine, le chien par exemple, il y a diminution de la vitesse carotidienne, pendant la phase de sommeil, car cette diminution de vitesse est, dès le début, précédée d'une légère accélération.

Chez les animaux que la morphine excite, le cheval en particulier, les tracés hémodynamographiques montrent que, peu de temps après une injection de cet alcaloïde, la vitesse systolique et la vitesse diastolique diminuent; mais, au moment où l'action médicamenteuse bat son plein, la vitesse systolique augmente, par suite de l'impulsion plus grande du cœur; la vitesse diastolique est toujours inférieure à ce qu'elle est à l'état normal.

Les preuves se trouveront dans l'exposé détaillé d'une expérience, prise dans chaque catégorie; mais, auparavant, nous devons dire quelques mots de la technique par nous adoptée.

Chez le chien, nous avons apprécié les modifications de la vitesse par l'observation des différences de pression, inscrites, dans le même sens, par deux manomètres de Chauveau, reliés à deux tubes piézométriques légèrement distants l'un de l'autre, et séparés par un faible étranglement du tube de verre, sur lequel ils sont fixés, et qu'on place sur l'artère carotide.

La pression n'étant pas la même à chaque niveau, les deux plumes inscrivent leurs courbes à des hauteurs différentes, par rapport au zéro, et sont séparées l'une de l'autre par un intervalle d'autant plus grand que la vitesse du courant sanguin est plus faible. Au contraire, quand la vitesse augmente, les deux plumes se rappro-

chent et peuvent arriver à inscrire presque au même niveau.

Chez le cheval et chez l'âne, nous avons étudié les variations de la vitesse du sang, pendant la morphinisation, au moyen de l'hémodromographe classique de M. Chauveau.

EXPÉRIENCE CXXVII (10 juin 1895).

Gros chien, pesant 35 kilogrammes, est fixé sur la table et immobilisé. On découvre la carotide gauche sur une longueur

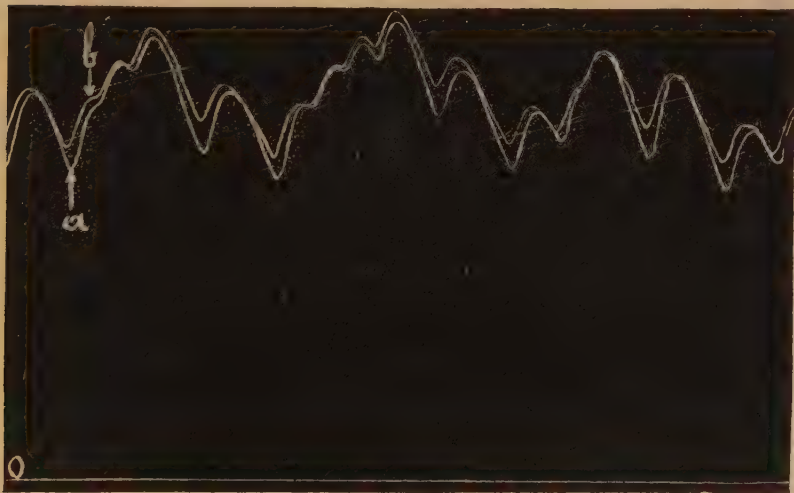


Fig. 153. — Tracé manométrique double, dont la courbe *b* correspond au 1^{er} tube, situé en amont; la courbe *a*, à la branche située en aval. — Le trait inférieur est la ligne de zéro. — Tracé pris avant l'injection de morphine. (Réduct. 1/6.)

convenable et, en prenant toutes les précautions de rigueur pour chasser l'air et remplir le tube ainsi que les extrémités vasculaires, on fixe, sur l'artère, un tube de verre pourvu de deux

branches piézométriques, distantes l'une de l'autre de 18 millimètres. Chaque branche est reliée à un manométrographe, et, avant le commencement de l'expérience, les deux plumes, au zéro, occupent exactement le même niveau.

On établit la pression et on laisse circuler le sang. On obtient ainsi le tracé de la figure 153, qui doit servir de terme de comparaison, pour apprécier les résultats indiqués par les autres tracés.

Afin de se placer dans les conditions les plus ordinaires, on injecte 40 centigrammes de morphine, dans le tissu conjonctif sous-cutané.

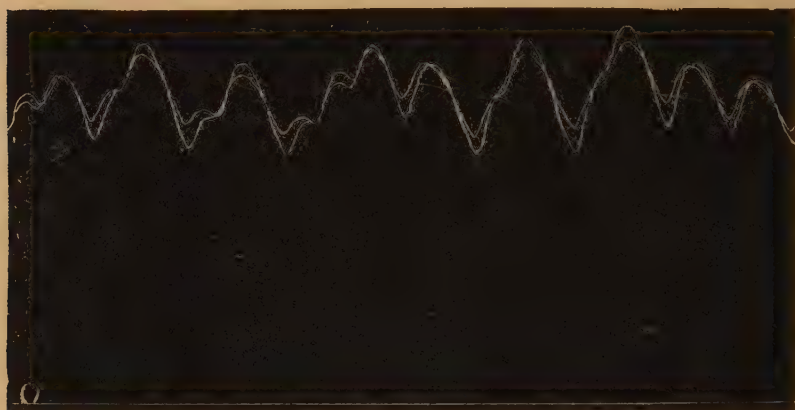


Fig. 154. — Huit minutes après une injection hypodermique de 40 centigrammes de chlorhydrate de morphine. (Réduct. 1/6.)

Huit minutes après, on détache le tracé 154 sur lequel seule la baisse de pression est nettement appréciable; la vitesse paraît très légèrement augmentée, mais c'est encore peu marqué.

Quinze minutes après la médication, alors que l'animal commence à présenter les premiers signes de l'action narcotique, mais se trouve encore dans la période d'excitation du début, on constate que les deux tracés de pression sont assez uniformément rapprochés et que les plumes inscrivent leurs accidents presque au même niveau; conséquence probable d'une augmentation de la vitesse du courant sanguin.

N'ayant aucun intérêt à inscrire toutes les phases intermédiaires, on laisse le chien s'endormir bien tranquillement, pour laisser les modifications fonctionnelles du sommeil s'établir sans



Fig. 155. — Quinze minutes après la morphinisation — Les deux plumes, uniformément rapprochées, occupent presque le même niveau. (Réduct. 1/6.)



Fig. 156. — Tracé détaché 1 h. 5 minutes après l'injection de morphine; l'animal étant en pleine phase de sommeil.

entraves. Ce n'est qu'une heure cinq minutes après l'injection hypodermique de morphine qu'on détache le tracé 156, correspondant à une phase pendant laquelle l'animal est profondément narcotisé.

A l'écartement des lignes *a* et *b*, il est aisé de voir qu'un changement important s'est produit dans la circulation du

sang et il y a, dans la régularité de la modification, une démonstration évidente en faveur du ralentissement du courant carotidien.

Sur le tracé 157, pris après une heure dix, mieux que sur le tracé 156, certains détails attirent l'attention et méritent d'être soulignés.

En *d*, *e*, *f*, on peut constater que les plumes se rapprochent au point de se chevaucher ou de se confondre; en *d*, le tracé

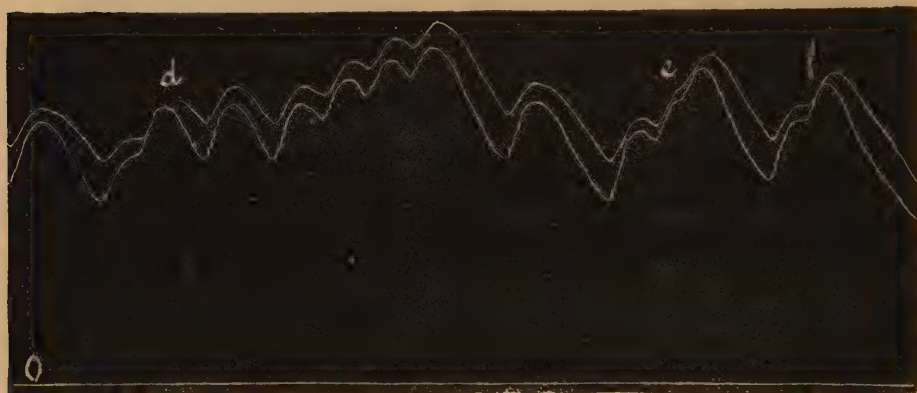


Fig. 157. — Tracé pris 1 h. 10 après l'injection de morphine. — Le chien dort profondément.

inférieur, correspondant au tube le plus éloigné du cœur, dépasse même le tracé supérieur et l'on peut, à l'examen, non seulement de ce spécimen mais de l'ensemble de nos tracés, remarquer que c'est au moment des élévations de la courbe et des impulsions fortes que ces accidents se produisent.

Il y a, brusquement, une augmentation de la vitesse systolique et envoi d'une ondée sanguine plus importante, qui élève la pression, davantage dans la branche située en aval, parce que celle-ci est plus immédiatement en rapport avec les influences et les obstacles périphériques.

Nous tenons à bien faire remarquer que les mêmes accidents de chevauchement se voient aussi sur les tracés normaux, mais

ils ont moins d'importance et s'observent aussi bien sur les courbes ascendantes que sur les courbes descendantes, peut-être même sont-ils plus fréquents et plus importants sur ces dernières.

Au point de vue des modifications de la vitesse du courant sanguin, chez le chien morphinisé, nos expériences nous apprennent en somme : qu'au début du sommeil cette vitesse augmente, qu'il y ait ou non une hypertension primitive bien marquée.

En pleine phase narcotique, pendant que l'animal est profondément endormi, la vitesse du sang diminue généralement. Les augmentations de la vitesse systolique, qui s'observent par moment, sont liées aux modifications cardiaques et démontrent, par l'augmentation de la pression, surtout apparente dans le tube d'aval, la difficulté que le sang éprouve à circuler librement dans les vaisseaux et les capillaires périphériques.

Nous sommes en effet convaincu que la cause de la diminution de la vitesse du sang, pendant le sommeil morphinique chez le chien, se trouve surtout à la périphérie et provient de la paralysie des vaso-moteurs, aboutissant à un ralentissement de la circulation capillaire, avec stase.

« Lorsqu'on coupe l'oreille d'un cochon d'Inde morphinisé, dit Kaufmann, elle ne saigne pas, et cependant elle est fortement rouge, » constatation qui renferme en elle une vérification simple de ce que nous venons de dire.

Il nous paraît difficile de croire, avec Stcherbak, que, si l'accroissement primitif de la vitesse dépend de l'af-

faiblissement de l'appareil d'arrêt du cœur, la diminution ultérieure est provoquée, d'une part, par le rétrécissement des vaisseaux du cerveau, d'autre part, par l'affaiblissement de l'impulsion cardiaque. C'est absolument contraire à tout ce que nous ont appris nos expériences sur les effets cardio-vasculaires de la morphine. Les vaisseaux du cerveau ne peuvent pas être rétrécis et ne le sont pas, car le phénomène actif de vaso-constriction est suspendu par le narcotique; celui-ci, pendant le sommeil, n'excite pas plus les vasomoteurs qu'il ne réveille directement l'activité des fibres musculaires lisses.

L'action du cœur n'est pas non plus affaiblie, puisque, bien au contraire, nous savons qu'elle est renforcée par la morphine.

Il est bon de rappeler maintenant que Stcherbak injectait les médicaments dans une veine, non pas pour chercher à défendre la possibilité des conclusions auxquelles il est arrivé, mais pour trouver, au contraire, dans ce détail, un argument de plus en faveur d'une vaso-dilatation plus exagérée et plus facile à vérifier.

Pour nous, le ralentissement de la vitesse du courant sanguin, pendant le sommeil morphinique du chien, doit être entièrement mis sur le compte de la congestion périphérique et de la stase du sang dans les artérioles et les capillaires, relâchés et inertes.

C'est la conclusion logique des faits et de leur interprétation la plus simple.

Le ralentissement avec renforcement de l'énergie du cœur, l'hypotension modérée et la diminution de vitesse qu'inscrivent les appareils graphiques, pendant

le sommeil de la morphine, sont difficiles à concilier, si l'on ne fait pas intervenir l'influence d'un obstacle périphérique à la circulation ; obstacle provenant du relâchement et de l'inertie des petits vaisseaux.

Nous avons dit plus haut qu'on pouvait trouver encore un argument en faveur de cette interprétation, dans ce fait que, au moment où la vitesse systolique paraît augmenter, c'est du côté du tube d'aval que le relèvement de la pression est surtout accusé.

Cette explication n'est pas contredite non plus par la constatation, qu'a faite Stcherbak, de la diminution de la vitesse du sang, plus importante dans les veines jugulaires que dans les artères carotides. Stcherbak l'interprète, cette différence, en faveur du rétrécissement des artérioles du cerveau, alors qu'elle peut tout aussi bien être interprétée en faveur d'un état inverse de relâchement et de dilatation, lequel a l'avantage d'être beaucoup mieux en rapport avec l'action paralysante de la morphine sur les vaso-moteurs et sur les fibres lisses.

L'explication de Stcherbak ne convient pas, certainement, à ce qui se passe chez le chien et chez les sujets narcotisés par la morphine ; elle est plutôt en rapport avec ce que l'on voit dans les autres espèces.

En effet, chez les animaux que la morphine excite, le cheval en particulier, les tracés hémodynamographiques, que nous avons pris, montrent que, peu de temps après une injection de cet alcaloïde, la *vitesse systolique* et la *vitesse diastolique* diminuent.

C'est ce que l'on peut vérifier par la comparaison du tracé hémodynamographique normal A (fig. 158), avec le tracé B. Ce dernier a été pris dans les premières

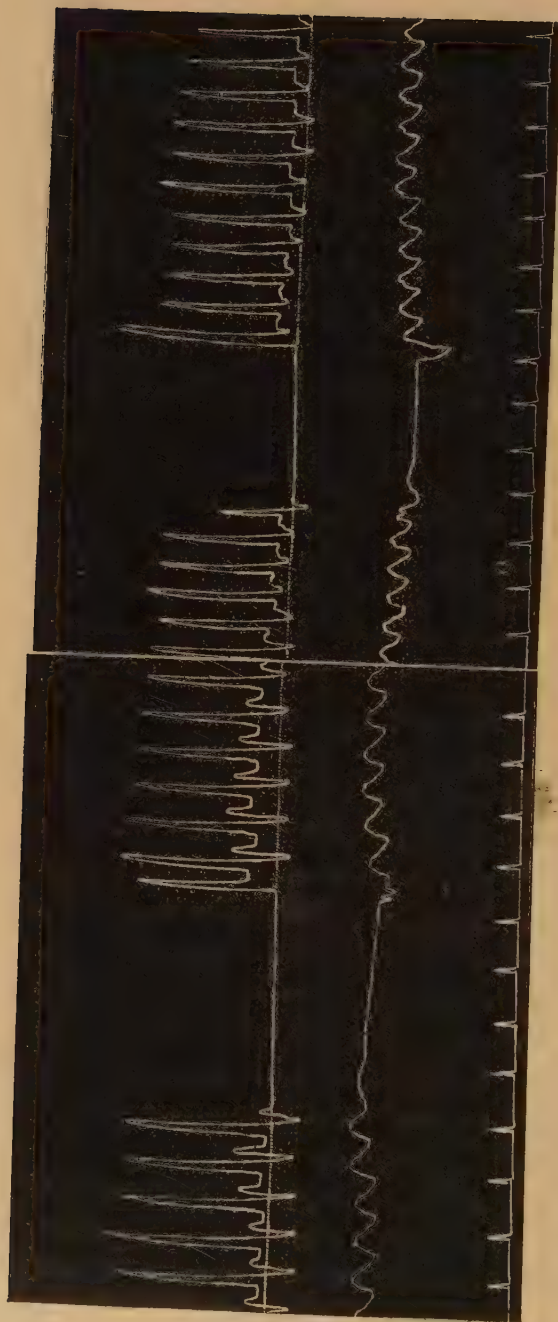


Fig. 158. — Tracés hémodynamiques.

Modifications de la vitesse du courant sanguin, dans la carotide, chez le cheval morphinisé.
Tracé A : avant injection de morphine.

N. B. — Au-dessus de la ligne inférieure des secondes se trouve un tracé sphymographique. Le tracé supérieur est de 50 centigrammes de morphine.
fourni par l'hémodynamographe. (Réduct. 1/6.)

phases qui ont suivi une injection de 50 centigrammes de chlorhydrate de morphine dans la veine d'un cheval.

Seulement, cette première modification ne dure pas, car, lorsque les effets [médicamenteux se sont accusés, en pleine période d'excitation, la vitesse *systolique*

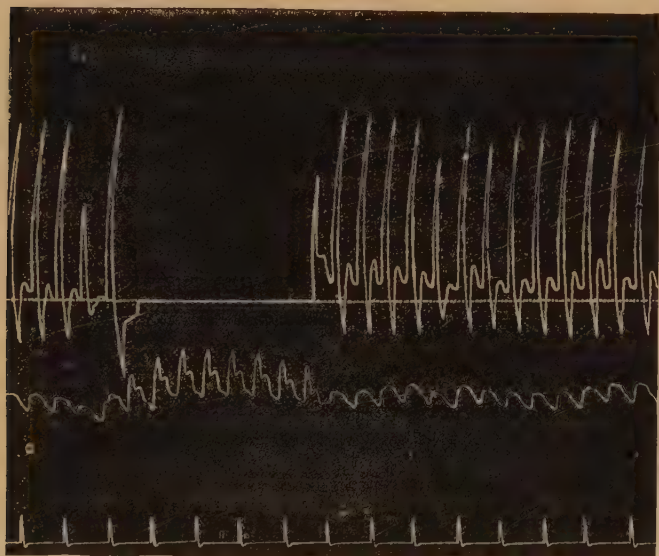


Fig. 159. — Etat de la vitesse du courant carotidien 15 minutes après une injection de 50 centigrammes de chlorhydrate de morphine. (Réduct. 1/6.)

augmente beaucoup, par suite, probablement, de l'impulsion plus grande du cœur ; la *vitesse diastolique* reste toujours inférieure à ce qu'elle est à l'état normal.

Le tracé 159, qui est une suite des précédents et a été fourni par le même animal, quinze minutes après l'injection de morphine, donne la preuve de ce que nous avançons.

En combinant ces renseignements avec ceux que fournit l'étude de la pression chez le cheval, on trouve une nouvelle démonstration de l'action vaso-constrictrice de la morphine, chez les animaux que nous avons classés dans la catégorie de ceux qu'elle n'endort pas.

Par conséquent, tandis que, chez le chien, la tension artérielle baisse légèrement et la vitesse diminue, malgré une impulsion plus énergique du cœur (ce qui est l'indice d'une stase sanguine à la périphérie et de l'inertie du système vaso-moteur), chez les sujets que la morphine excite on obtient encore un ralentissement du courant sanguin, mais par un mécanisme inverse, c'est-à-dire par vaso-constriction énergique et gêne circulatoire consécutive, à la périphérie.

En ce qui se rapporte au chien, on trouve, dans nos expériences directes, une confirmation de l'action congestive de la morphine, sur laquelle Trousseau et Bonnet, Gubler, Lauder Brunton, Bordier, Fieuzal, etc., etc., ont insisté, en notant la rougeur du visage chez l'homme, l'injection oculaire, la dilatation et l'engorgement des vaisseaux en général, l'inertie du système vaso-moteur d'après les caractères et la forme du pouls, l'état de la papille rétinienne, etc.

Les effets cardio-vasculaires de la morphine seraient intéressants à mettre en parallèle avec ceux de la digitale et de la digitaline, mais cette comparaison, hors de notre sujet, risquerait de nous entraîner trop loin. Elle trouvera mieux sa place dans un travail particulier que nous nous proposons de publier un peu plus tard.

VI. MÉCANISME PHYSIOLOGIQUE DES ACTIONS
DE LA MORPHINE SUR LE CŒUR ET L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Nous avons rappelé, plus haut, quelques opinions déjà émises relativement au mécanisme physiologique des actions cardio-vasculaires de la morphine ; nous n'y reviendrons pas et nous limiterons ici à l'exposé pur et simple des faits et conclusions qui nous sont personnels.

Nous nous efforcerons d'analyser et d'indiquer successivement les causes probables du renforcement de l'énergie du cœur, des modifications de son rythme, et des changements apportés, par la morphine, à la tension artérielle et à la vitesse du courant sanguin.

Mécanisme du renforcement de l'énergie du cœur. — Contrairement à Picard, nous ne pensons pas qu'il faille rattacher l'augmentation de l'énergie du cœur à la vaso-dilatation que produit la morphine, chez le chien, pour la simple raison que, dans les espèces où cette modification s'observe avec le plus de netteté (cheval, bœuf, mouton, chèvre), la morphine agit comme un vaso-constricteur puissant et augmente notablement la valeur de la pression artérielle.

Chez les animaux de ces espèces, nous nous sommes assurés que la section des vagues modifie peu la valeur du renforcement cardiaque et ne s'oppose pas à la production de cet effet, même dans les cas où la morphine est injectée après la vagotomie.

Nous l'avons vérifié, chez le cheval et chez l'âne, en prenant des tracés cardiographiques avec les sondes de Chauveau et Marey.

La figure 160 est une reproduction de l'état normal du cœur d'un âne, avant la médication.

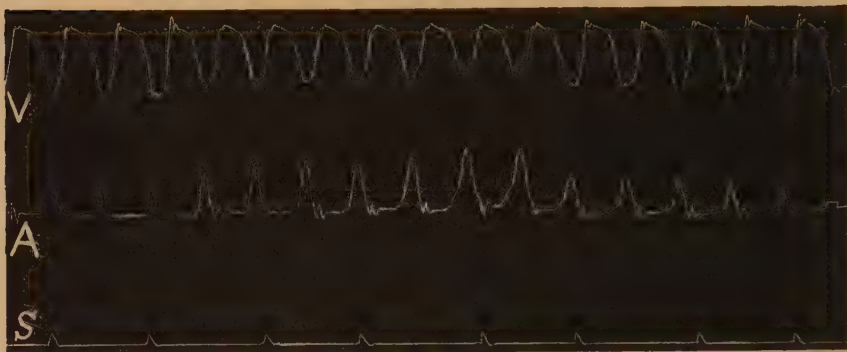


Fig. 160. — Tracé cardiographique normal (âne): V, ventricule droit; — A, oreillette; — S, secondes. — L'ampoule de l'oreillette était très sensible et très souple ¹. (Réduct. 1/6.)

En deux fois, on injecte, dans la jugulaire, 40 centigrammes de chlorhydrate de morphine qui produisent le renforcement et l'accélération cardiaque, que l'on constate sur le graphique 160.

Cette accélération (180 au lieu de 120 révolutions) et ce renforcement confirment nos précédents résultats

¹ La fixation du tracé était commencée, lorsqu'on s'est aperçu que l'on avait négligé de prendre les repères habituels. Nous regrettons vivement cet oubli, mais nous tenons à déclarer que, comme dans les précédentes expériences, les plumes inscrivaient *exactement* sur la même ligne horizontale. Il est d'ailleurs facile de le vérifier, par l'examen comparé des *petits* accidents du tracé de l'oreillette par rapport au tracé ventriculaire.

et sont en rapport avec une augmentation notable de la pression artérielle.

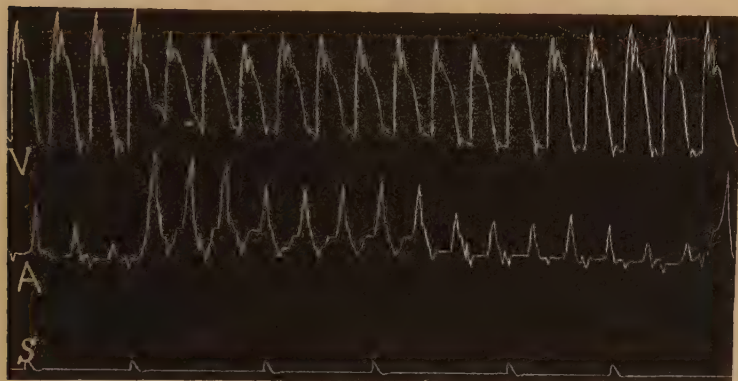


Fig. 161. — Tracé cardiographique obtenu après injection veineuse de 40 centigrammes de chlorhydrate de morphine: — Accélération et augmentation de l'amplitude des courbes. (Réduct. 1/6.)

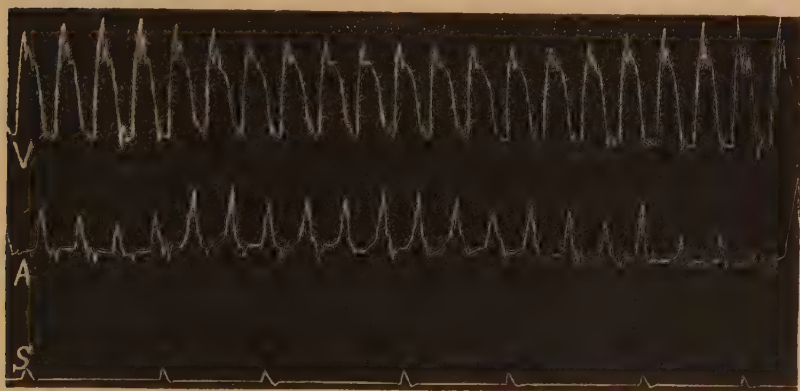


Fig. 162. — Tracé cardiographique, obtenu 5 minutes après vagotomie double; l'animal ayant reçu 40 centigrammes de morphine dans la veine. (Réduct. 1/6.)

L'âne, très excité, est sous l'influence de la morphine, depuis dix minutes, lorsqu'on sectionne, au

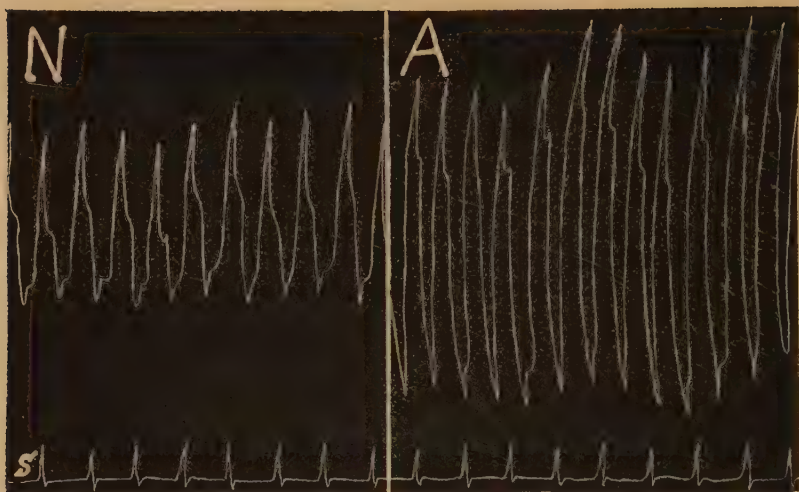


Fig. 163. — Tracé cardiographique pris sur un mouton (cardiographe à aiguille de M. Laulanié): N, courbes normales, avant morphinisation. — A, courbes modifiées par une injection veineuse de 25 centigrammes de chlorhydrate de morphine. (Réduct. 3/4.)



Fig. 164. — Après vagotomie double. (Réduct. 3/4.)

milieu du cou, les deux cordons vago-sympathiques, qui avaient été isolés dès le début de l'expérience.

Cette vagotomie double modifie peu ou paraît fort peu modifier la force et le rythme du cœur.

On peut s'en rendre compte à l'examen du tracé 162, qui a été pris cinq minutes après l'opération. Les impulsions sont aussi fortes et ne diffèrent pas sensiblement de celles que l'on voit sur le précédent tracé ; on compte simplement 190 au lieu de 180 contractions, ce qui, assurément, ne représente pas une accélération bien importante. Dans tous les cas, il est très évident que cette section nerveuse n'a pas eu une grande influence sur l'énergie des contractions cardiaques, et que, par suite, on peut chercher ailleurs que dans les centres bulbaires l'origine et la cause du renforcement produit.

C'est la même chose chez le mouton. Il suffit de comparer le tracé C (fig. 164) au tracé A (fig. 163), pour voir que le renforcement du cœur, déterminé par la morphine, est en grande partie conservé, après la section double des vago-sympathiques.

L'action de renforcement se voit tout aussi bien, dans les cas où la morphine est injectée après la section des deux pneumogastriques (voir fig. 165), ce qui d'ailleurs pouvait se prévoir, car il n'y a pas de raison pour que les choses se passent autrement.

Chez le chien, les résultats, en ce qui se rapporte au renforcement du cœur, sont peu différents et le mécanisme de cette modification ne doit pas être différent non plus.

Voici par exemple (fig. 166) un chien qui, depuis

deux heures, a reçu sous la peau du chlorhydrate de

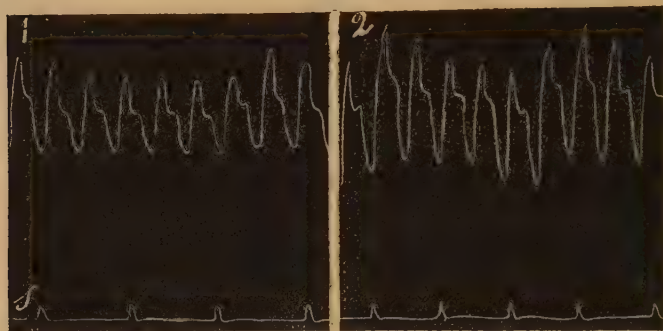


Fig. 165. — Tracé cardiographique pris sur un mouton (appareil de M. Laulanié): 1° état du cœur après la section des deux pneumogastriques, avant l'injection de morphine; 2° après une injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine.



Fig. 166. — Etat du cœur et du pouls chez un chien, qui dort depuis deux heures, à la suite d'une injection hypodermique de morphine (2 centigrammes par kilogramme): P, sphygmographie; — C, cardiographie à aiguille; — S, secondes. (Réduct. 1/6.)

morphine (2 centigrammes par kilogramme); il dort

profondément, son cœur est ralenti, présente les intermittences classiques ; sa pression et son pouls sont également modifiés comme d'habitude. — Pendant ce sommeil, les deux vagues, qui avaient été préalablement isolés, sont coupés, coup sur coup. Immédiatement (fig. 167), on voit le cœur s'accélérer (216 au lieu



Fig. 167. — Immédiatement après la section des deux pneumogastriques. (Réduct. 1/6.)

de 54 pulsations) et les intermittences disparaître ; mais si l'énergie des impulsions a sensiblement diminué, elle est devenue plus uniformément régulière. — Cependant ce ne sont là que des effets de début, car, après trois minutes, on constate que, tout en ayant conservé le même rythme, le cœur reprend une énergie nouvelle et a des impulsions, ayant autant sinon plus de valeur que celles qu'il avait avant la vagotomie.

C'est ce que montre le tracé 168, qui ne diffère des précédents que par une augmentation de la vitesse du

cylindre, augmentation qui a permis de mieux isoler les contractions.

Par conséquent, même après la section des deux pneumogastriques, la morphine peut déterminer ces effets toniques sur le cœur du chien et le renforcer ;



Fig. 168. — Trois minutes après la vagotomie double. — La vitesse du cylindre est un peu plus grande. (Réduct. 1/6.)

c'est donc une modification qui, si elle est partiellement liée à des actions centrales, dépend, en très grande partie, d'actions périphériques, soit sur les ganglions auto-moteurs, soit sur le myocarde.

Nous attirons l'attention sur la forme du pouls du tracé 168. Si le cardiogramme n'était pas là pour rectifier l'erreur, on pourrait croire à une succession de pulsations simples, fortement dicrotes, tandis qu'évidemment chaque accident correspond à deux contractions cardiaques. On comprendra plus loin l'importance de cette remarque.

Les effets précédents peuvent d'ailleurs être vérifiés d'une autre façon et nous les verrons encore se reproduire, en étudiant la part qui revient au pneumogastrique dans les modifications du rythme cardiaque.

Causes des modifications du rythme des contractions cardiaques. — Nous avons dit plus haut que, chez les animaux olfrant une certaine résistance aux actions de la morphine, la chèvre par exemple, le cœur est d'abord ralenti, puis accéléré. Si la dose est modérée, chez le cheval, l'âne, le porc et le chat, le ralentissement primitif s'observe parfois, mais ce sont les phénomènes d'accélération qui dominent. — Chez le chien, la dominante est le ralentissement, précédé d'une accélération faible et passagère.

Or, dans la recherche des causes de ces modifications cardiaques, voici d'abord ce que nous avons constaté chez la chèvre :

EXPÉRIENCE CXXVIII (28 avril 1893).

Une injection de 1 gr. 28 de chlorhydrate de morphine, dans la veine d'une petite chevrette, dont le tracé 169 reproduit l'état normal avant toute médication, avait déterminé les modifications indiquées par la première partie du tracé 170. A cette phase de la médication, on compte exactement 90 pulsations fortes, d'apparences simples, et qui, en réalité, correspondent chacune à deux contractions cardiaques, soit 180 à la minute (voir exp. CXXV et fig. 144, 145, 146).

En C (fig. 170), on coupe le pneumogastrique droit, et presque aussitôt, sans changement apparent de la pression, les pulsations se dissocient en s'affaiblissant passagèrement, mais le cœur ne s'est

pas accéléré, car on compte *très exactement* 180 pulsations. Le caractère du pouls seul est changé, mais pas pour longtemps, car, malgré la section du vague droit, seize secondes après (*e*, fig. 171), les pulsations reprennent le caractère qu'elles avaient avant, avec une apparence bigéminée plus franche et une force impulsive plus grande. On peut même remarquer que, pendant cette période, le sphygmographe n'inscrit que 108 pulsations,

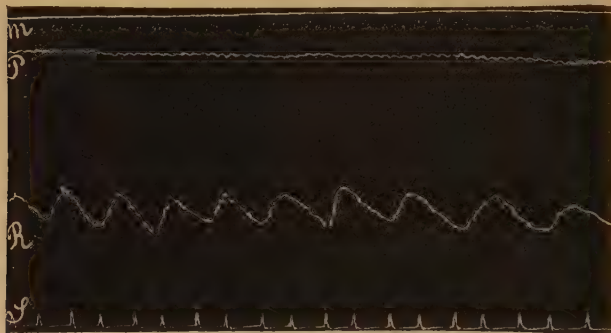


Fig. 169. — Tracé manométrique, sphygmographique et respiratoire *normal*, pris sur une jeune chèvre, avant morphinisation. — 198 pulsations. (Réduct. 1/4.)

exactement le nombre que l'on inscrivait sept minutes après l'injection de morphine, avant que l'on eût touché au pneumogastrique (voir fig. 146, *a*, p. 428).

Cependant, au bout de quelques instants, le cœur s'accélère peu à peu, et cinq minutes après, sans nouvelle injection, le pouls a pris les caractères représentés par le tracé 172, détaché cinq minutes après la section du nerf. Les pulsations sont plus faibles, plus accélérées, et atteignent le nombre de 228.

Mais de continuelles variations se produisent encore, car une minute après (fig. 173) le pouls a repris son aspect bigéminé, avec réduction du nombre des pulsations à 216.

On profite de cette phase, bien caractéristique, pour sectionner le vague gauche, jusque-là intact (*c*, fig. 173), et l'on remarque que cette opération ne produit pas le moindre changement, ni

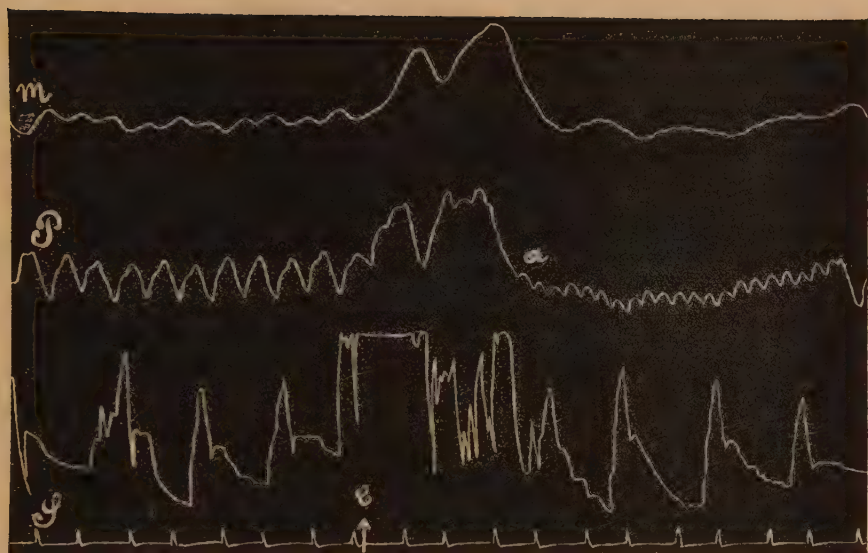


Fig. 170. — Influence de la section du vague droit, sur le rythme du cœur modifié par la morphine: M, manomètre; — P, sphygmographe; — S, secondes; — C, moment de la section; — a, début de l'accélération. (Réduct. 1/4.)

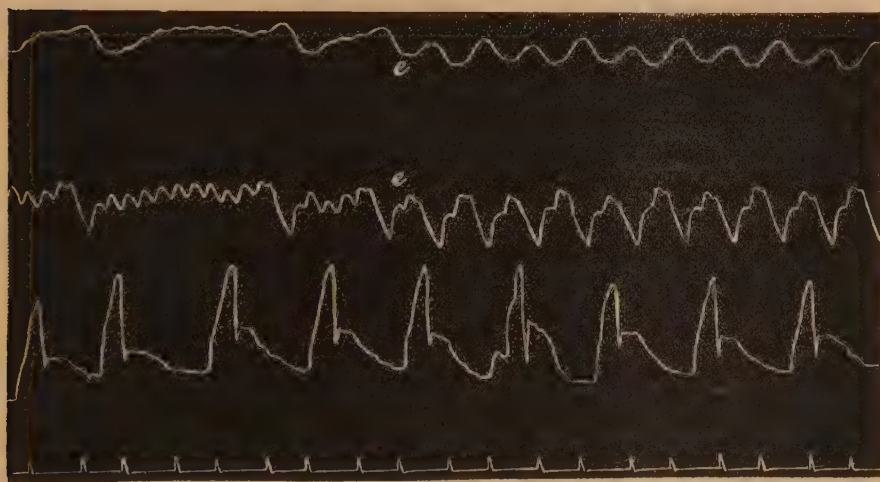


Fig. 171. — Suite immédiate et sans aucune interruption du tracé précédent. — En e on voit reparaître le pouls bigéminé, qui existait avant la section du pneumogastrique droit. — Comparer avec figure 146, p. 428.

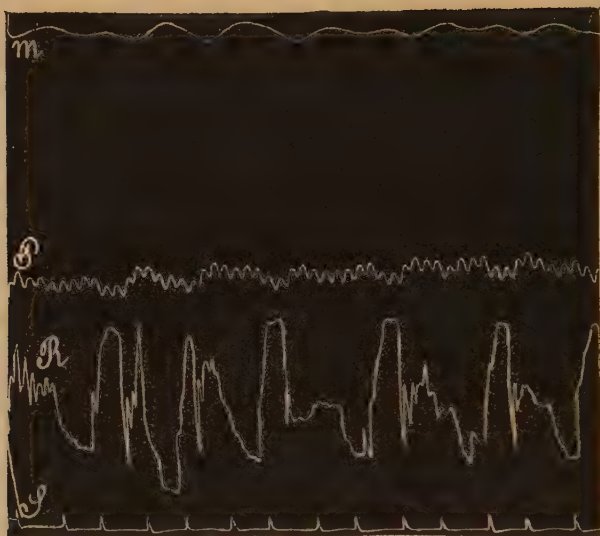


Fig. 172. — Cinq minutes après la section du vague droit; quatorze minutes, environ, après l'injection veineuse de 1 gr. 28 de morphine. (Réduct. 1/4.)

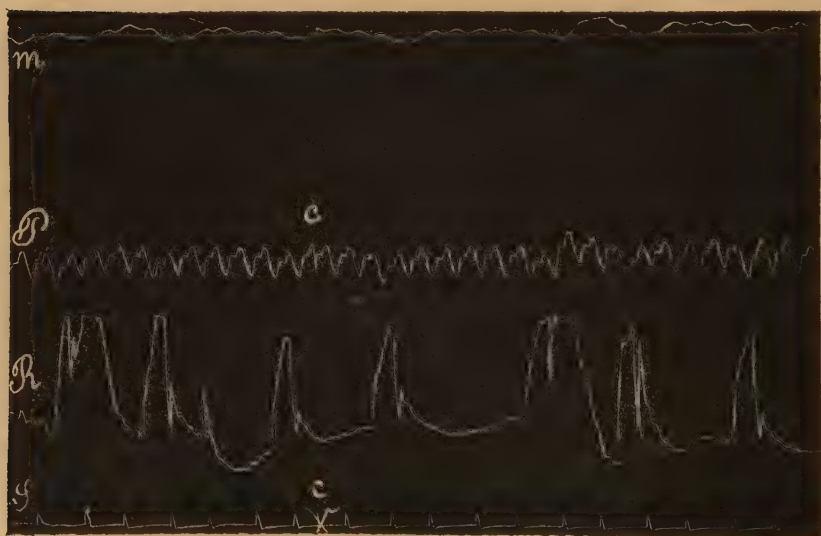


Fig. 173. — Six minutes après la section du vague droit; au moment *c*, où on coupe le vague gauche.

dans le caractère, ni dans le rythme des pulsations sphymographiques.

Cet état persiste, avec quelques légères variations en plus, pendant une dizaine de minutes, au bout desquelles on achève le tracé.

Le sujet de cette expérience avait, à l'état normal, 198 pulsations ; des injections progressives de morphine, jusqu'au total de 1 gr. 28, ont fait tomber le pouls de 198 à 192, 174, 150 et 108. Mais, malgré ces actions modératrices puissantes, par moment, les influences excitantes, accélératrices, se font sentir, sans parvenir, cependant, à dominer l'effet modérateur.

On compte exactement 180 pulsations, à l'instant de la section du vague droit et, dans les premiers moments, le caractère du pouls seul est changé : il reste à 180. — Seize secondes après, *malgré la vagotomie*, il retombe à 108 et reprend son type bigéminé ; mais, au bout de cinq minutes, il s'accélère nettement, dépasse le chiffre normal et atteint 228 pulsations. Par moment, il se ralentit un peu (216 pulsations), mais généralement, il se maintient autour de 230 pulsations par minute. La section du vague gauche, pratiquée pendant une période de ralentissement relatif, n'avait rien changé.

En somme, l'examen et la comparaison des chiffres précédents démontrent que, chez la chèvre morphinisée, les influences modératrices l'emportent et proviennent surtout d'action s'exerçant à la périphérie. Ces actions peuvent persister un certain temps, malgré la section des pneumogastriques, mais il est parfait-

tement évident qu'après cette opération elles sont moins soutenues et finissent par s'affaiblir.

Il s'ensuit donc que, tout en accordant une indépendance relative et une part considérable aux actions périphériques, il ne faut pas négliger les influences modératrices centrales qui, chez la chèvre comme chez le chien, s'exercent sur le cœur par la voie des nerfs pneumogastriques.

D'ailleurs, si la morphine agit directement sur les ganglions nerveux intracardiaques, en les excitant d'abord, elle arrive à les paralyser ensuite, au point d'annuler complètement toute influence qui s'exercerait par la voie des vagues.

En effet, à certaines phases de l'intoxication, on peut exciter l'un ou l'autre de ces nerfs, même avec des courants électriques forts, sans produire le plus petit trouble du jeu, ni du rythme de l'organe.

Nous l'avons constaté sur une chèvre adulte, de 32 kilogrammes, qui avait reçu, dans la veine, 5 gr. 40 de morphine



Fig. 174. — Sphygmogramme d'une chèvre qui a reçu 5 gr. 40 de morphine, dans la veine, et dont les deux vagues sont coupés. — Excitation du nerf droit.

et se montrait très excitée. Après section des deux vagues, qui n'avait en rien modifié les caractères du pouls, nous avons excité, à différentes reprises, le vague

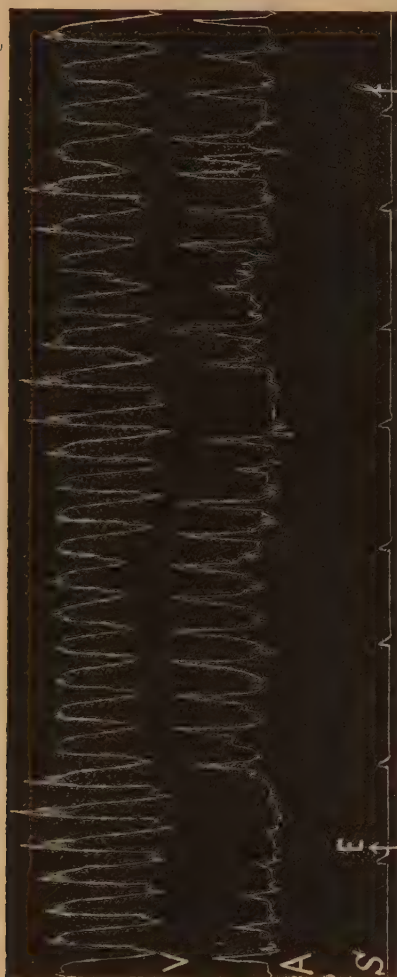


Fig. 175¹. — Tracé cardiographique obtenu pendant qu'on excite le vague gauche d'un âne morphinisé. — V, ventricule droit; — A, oreillette; — S, secondes; — E, excitation du nerf. (Réduction 1/6.)

¹ Les tracés 175 et 176, qui représentent la suite des figures 160, 161 et 162, doivent surtout être envisagés au point de vue de la nullité de l'excitation des vagues sur le rythme du cœur, car, par suite d'un défaut accidentel de repères, il est impossible de se renseigner exactement sur les relations du jeu des ventricules et des oreillettes. Le tracé de ces dernières est excessivement irrégulier, mais ayant toute certitude sur la situation des ampoules, nous réservons simplement l'interprétation des accidents.

gauche, ou le vague droit, sans apporter aucun changement dans les caractères du tracé (voir fig. 174). — C'est également ce que nous avons observé chez les

solipèdes, mais avec des doses beaucoup plus faibles.

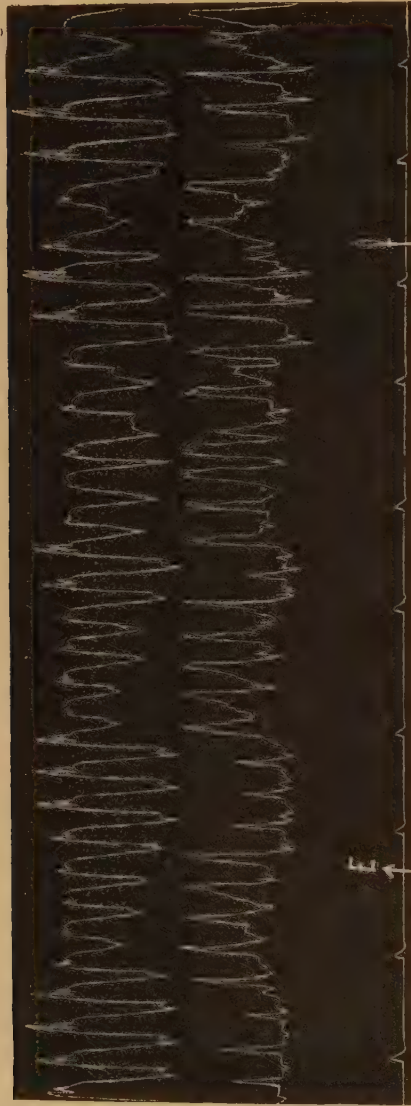


Fig. 176. — Tracé cardiographique pris pendant qu'on excite le vague droit d'un âne morphinisé :
E, excitation du nerf; — f, fin de l'excitation. (Réduct. 1/6.)

On a vu plus haut le peu de résultats que nous avons obtenus par la section double des vagues chez un âne

morphinisé (fig. 161 et 162, page 451) ; on a constaté que cette opération n'a pas eu d'influence apparente, pas plus sur le renforcement que sur le rythme du cœur, lequel n'a été que très légèrement accéléré. Chez le même animal, nous avons porté des excitations électriques sur le bout périphérique des nerfs coupés ; excitant d'abord le vague gauche (fig. 175), puis le vague droit (fig. 176), sans produire les effets physiologiques habituels de ces excitations.

Nous rappellerons que la dose de morphine injectée à cet âne avait été relativement faible (40 centigram.), ce qui nous démontre combien les terminaisons nerveuses intracardiaques des solipèdes sont sensibles et rapidement influencées par cet alcaloïde.

Chez le chat, il n'est pas douteux que la morphine accélère le cœur et que, dans cette action, il y a à tenir compte, non seulement d'une suspension *partielle* de l'activité des centres modérateurs bulbaires, mais aussi d'une excitation du système accélérateur.

En effet, le tracé 2, comparé au tracé 1, normal (fig. 177), donne une idée de l'accélération produite par une injection veineuse de 4 centigrammes de morphine à un chat adulte qui, de 200 pulsations cardiaques, est arrivé à 330 après morphinisation.

La section du vague gauche (tracé 3, fig. 177) ne détermine rien de bien appréciable, puisqu'on compte encore 320 pulsations.

Seule, la section du nerf droit (tracé 4, fig. 177) porte à 360 le nombre des pulsations ; or, bien que *relative-ment* peu importante, cette accélération permet de croire à l'efficacité des interventions modératrices dans

ce cas. D'ailleurs, contrairement à ce que nous avons vu chez l'âne, les terminaisons nerveuses n'étaient pas paralysées, puisque l'excitation du bout périphérique du vague droit, avec des *courants un peu forts*, ralentissait encore le cœur. En revanche, l'excitation du nerf gauche ne donnait absolument rien.

Il semble donc que, chez les animaux que la morphine n'endort pas, les effets d'accélération constatés

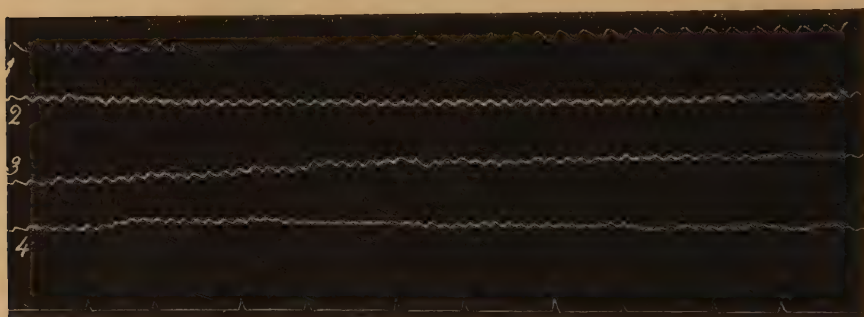


Fig. 177. — Sphygmogrammes d'un chat, pendant l'action de la morphine : 1, Pouls normal, avant médication ; — 2, pouls après injection veineuse de 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine ; — 3, après la section du pneumogastrique gauche ; — 4, après section du pneumogastrique droit.

soient la conséquence d'actions excitantes sur le système accélérateur, actions qui peuvent être suspendues ou atténuées par des influences modératrices plus ou moins importantes.

D'ailleurs, dans certaines espèces, les influences modératrices elles-mêmes peuvent être rapidement annulées, par suite de la suspension de l'activité des centres périphériques frénateurs.

Chez le chien, l'interprétation des modifications du

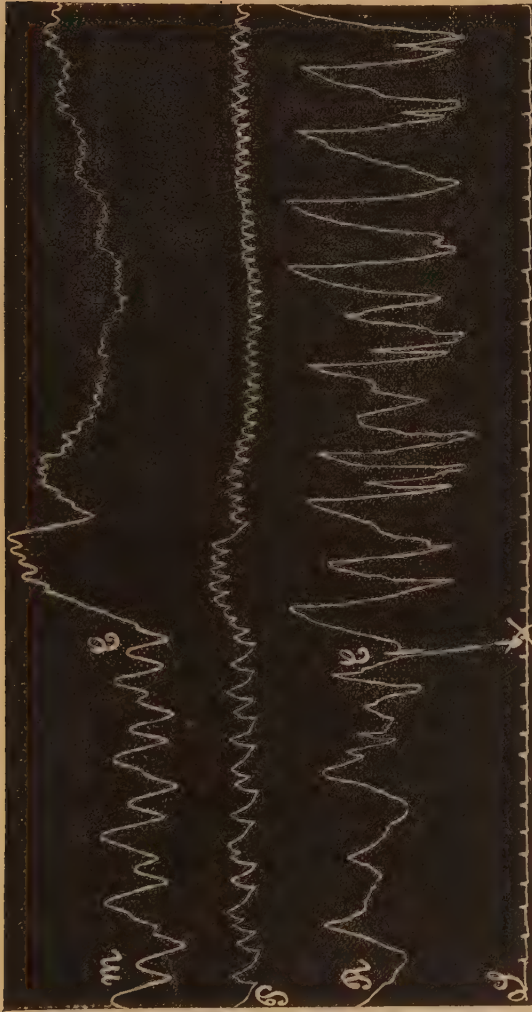


Fig. 178. — Chien endormi par la morphine, chez lequel, en G, on coupe le vague droit.
M, manomètre; — P, sphymographe; — R, respiration; — S, secondes. (Réduct. 1/4.)

rythme cardiaque, provoquées par la morphine, est ou paraît plus simple. Voici ce que nous avons constaté :

Un chien étant profondément endormi par une injec-

tion hypodermique de morphine (2 centigrammes par kilogramme), qui a produit, sur le cœur, les effets habituels de renforcement, de ralentissement, les *intermittences* et autres modifications du rythme, en C (fig. 178), on coupe le pneumogastrique droit et, immédiatement, on voit les pulsations s'accélérer de 66 à 120. Les intermittences et le rythme couplé disparaissent aussi.

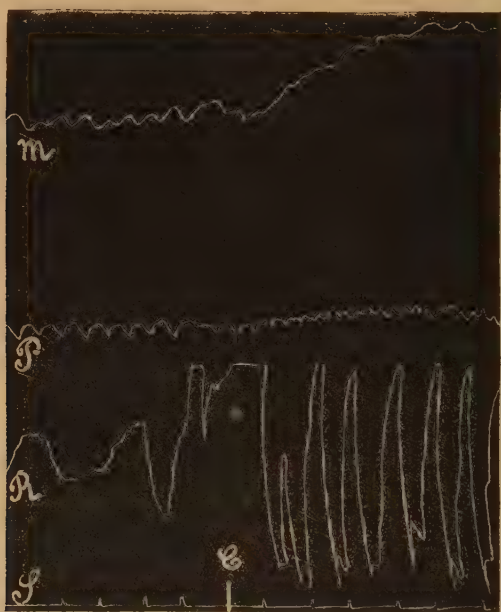


Fig. 179. — Section du vague gauche chez un chien morphinisé, dont on a sectionné déjà le vague droit. — C, section du nerf. (Réduction 1/4.)

On complète la vagotomie, par la section du pneumogastrique gauche (C, fig. 179) et l'on constate qu'au moment même de la section, l'animal s'agite vivement et l'accélération cardiaque s'exagère, passant de 120 à 216.

Après quelques instants, l'animal, laissé tranquille, se rendort profondément et, au bout de six minutes, on détache le tracé 180.

A ce moment, les deux vagues sont coupées, le sujet est très calme et dort parfaitement. Si l'on compte les pulsations, on en trouve 114 par minute, mais chacune



Fig. 180. — Chien profondément endormi par la morphine; les deux pneumogastriques sont coupés depuis 6 minutes. (Réduction 1/4.)

d'entre elles ne paraît pas être simple; elle a tous les caractères de celles que l'on voit sur la figure 168 (voir page 456) et doit correspondre à deux contractions cardiaques. Nous n'en avons pas la preuve directe, mais il paraît difficile d'admettre qu'après section double des vagues, le cœur retombe à un chiffre de pulsations, inférieur à celui qu'il avait après la section d'un

seul pneumogastrique. D'ailleurs, sur plusieurs des accidents sphygmographiques, la trace d'une division en deux parties est manifeste et très apparente.

Sur ce dernier tracé, on peut remarquer encore que les pulsations ont conservé une certaine amplitude.

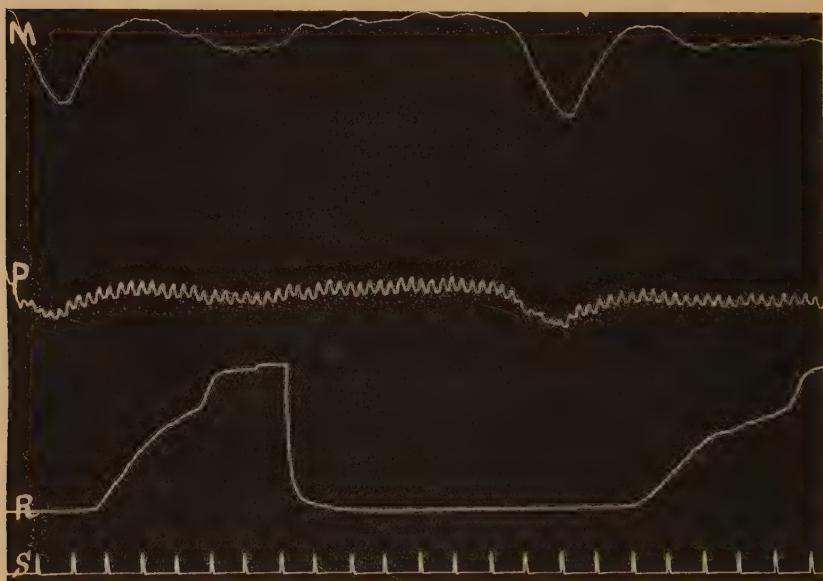


Fig. 181. — Effets d'une vagotomie double chez un chien sain, avant toute médication. — M, manomètre; — P, sphygmographe; — R, pneumographe; — S, secondes. (Réduct. 1/3.)

Les actions centrales et l'influence du vague sur le rythme cardiaque sont ici très manifestes, elles n'excluent pas toute action sur les ganglions intracardiaques, action que d'autres expériences peuvent vérifier. En voici la preuve :

Les deux pneumogastriques, minutieusement isolés des cordons sympathiques, sont coupés seuls, sur un

chien de chasse très vigoureux, préalablement trachéotomisé.

Après cette opération, on inscrit le tracé 181, où se trouvent les modifications produites par la section nerveuse, avant l'administration de la morphine. On compte 204 pulsations à la minute.

Dans le tissu conjonctif, on injecte une solution de chlorhydrate de morphine (1 centigramme par kilogramme) et, après 10 minutes environ, on assiste au déroulement des premières manifestations ; l'animal a de la dépression nerveuse évidente et, du côté du poulx et de la pression, on voit, par moments, des pulsations *plus énergiques* (*a, a*, fig. 182), paraissant plus espacées, mais ayant tous les caractères de dualité ci-devant signalés.

A cet égard, il est intéressant de suivre, un par un, et de comparer les accidents de la courbe P, au point de vue de leurs caractères et de leur nombre. Dans la première partie du tracé 182, jusqu'en *a*, on compte, par minute, 198 pulsations apparemment simples, dont quelques-unes cependant tendent à se coupler ; en *a*, commence une série de pulsations fortes, certainement doubles, malgré leur apparente simplicité, qui sont plus espacées, puisque, d'après leur rythme, on pourrait en compter 93 couplées, soit 186 par minute.

C'est d'ailleurs l'état qui finit par persister, au fur et à mesure que le sommeil s'accuse, de telle sorte que, vingt-cinq minutes après, le sujet dormant profondément, on voit le tracé (fig. 183) prendre en permanence, avec un peu moins d'énergie, les caractères de la phase *a* du tracé 182.

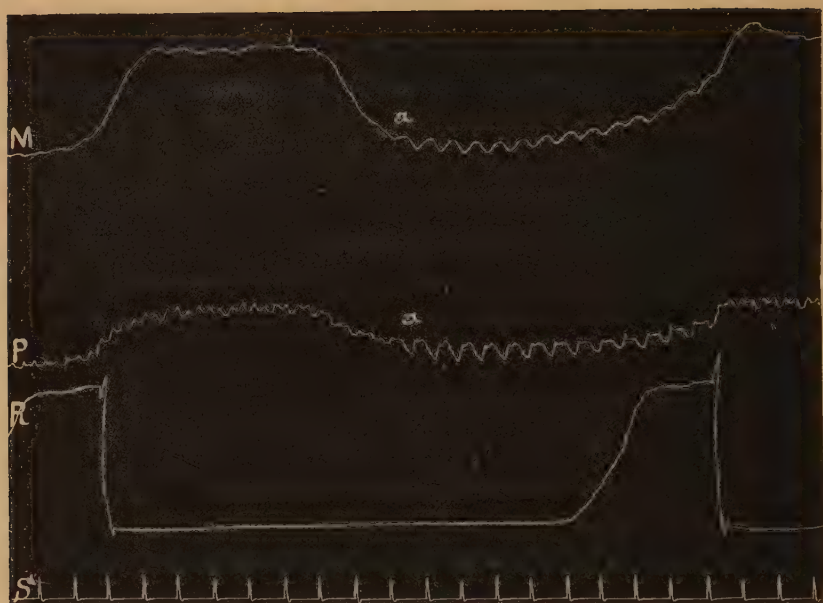


Fig. 182. — Premiers effets d'une injection hypodermique de morphine, chez un chien préalablement vagotomisé. (Réduct. $\frac{1}{3}$.)

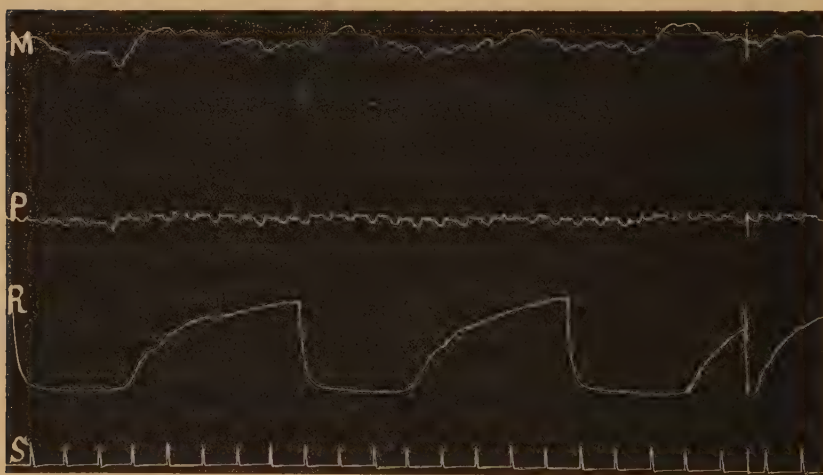


Fig. 183. — Effets produits chez un chien vagotomisé, par une injection hypodermique de morphine. — L'animal dort profondément depuis 25 minutes. (Réduct. $\frac{1}{3}$.)

Si l'on veut bien remarquer qu'avant la morphinisation, on comptait, chez notre chien vagotomisé, 204 pulsations, tandis que pendant le sommeil narcotique, même en l'absence des deux pneumogastriques, on n'en compte plus que 180, on admettra, avec nous, que

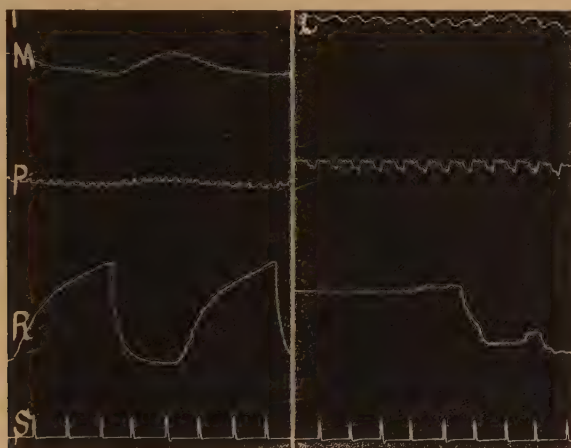


Fig. 184. — Morphinisation après section des deux cordons vago-sympathiques, au cou; — 1, avant l'administration du médicament; — 2, quelques secondes après une injection veineuse de morphine, 1 centigramme par kilogramme. (Réduct. 1/3.)

certains effets de ralentissement cardiaque, dus à la morphine, peuvent dépendre d'influences périphériques.

C'est ce que vérifient encore les résultats suivants, dans lesquels nous voyons une injection veineuse de morphine (1 centigramme par kilogramme), à un chien, dont les cordons vago-sympathiques ont été coupés (1, fig. 184), produire passagèrement un relèvement de la pression, un renforcement des pulsations qui s'associent par deux, au nombre de 160 (2, fig. 184) au lieu de 197 à la minute.

Mais, dans cette expérience, ces premiers effets n'ont pas duré ; une demi-minute après, la pression

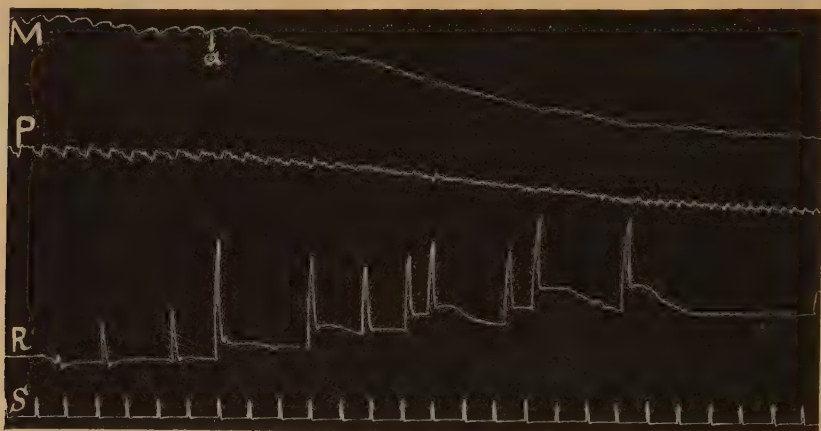


Fig 185. — Effets d'une injection veineuse de morphine, chez un chien dont les vago-sympathiques sont coupés. — Suite du tracé 2, de la figure précédente. (Réduct. 1/3.)

est tombée rapidement, sans modification parallèle du rythme cardiaque (*a*, fig. 185), et, au bout de dix minu-

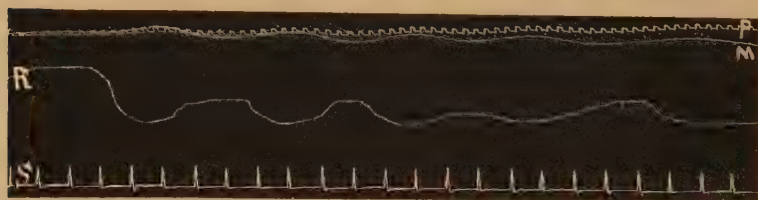


Fig. 186. — Dix minutes après une injection veineuse de morphine à un chien dont les vago-sympathiques sont coupés. (Réd. 1/3.)

tes, le sujet étant sous l'influence de l'hypnose opiacée, on le retrouve avec une tension artérielle très basse, un pouls faible et accéléré (fig. 186), bien qu'un peu plus lent qu'avant l'injection du médicament.

En résumé, malgré la section des deux pneumogastriques, chez le chien, la morphine peut produire un léger ralentissement du cœur ; mais les *intermittences vraies*, qu'elle détermine habituellement, disparaissent constamment, et ce n'est pas à elles qu'il faut attribuer le pouls bigéminé que nous avons vu, dans la plupart de nos expériences.

En effet, le pouls bigéminé persiste, même après la vagotomie double, et peut apparaître en tout autre circonstance et chez d'autres animaux.

Nous l'avons signalé chez la chèvre et chez le bœuf morphinisés, même chez le chien dont les pneumogastriques sont intacts, mais alors moins régulier.

Le pouls bigéminé est la caractéristique non pas d'une action immédiate sur le cœur, mais d'une gêne, d'un obstacle à la circulation périphérique (Traube, Knoll).

Dans les circonstances où on l'observe, le cœur a à exécuter un travail plus considérable que normalement et, en fait, les pulsations artérielles prennent généralement un peu plus d'énergie.

Or, nous avons vu plus haut que, pour des raisons inverses (inertie capillaire et stase sanguine, d'une part, vaso-constriction, d'autre part), chez les animaux narcotisés comme chez ceux qui ne le sont pas, la morphine, à doses thérapeutiques, apporte des obstacles réels à la circulation périphérique.

Il ne faut donc pas, au point de vue de leur origine, confondre le pouls bigéminé, qui persiste après la section des vagues chez les chiens morphinisés, avec les intermittences, qui disparaissent complètement à la



Fig. 187. — Excitation du pneumogastrique droit d'un chien endormi par la morphine (1 centigramme par kilogramme : P, sphymographe ; — R, respiration ; S, secondes ; — E, excitation ; courant fort. (Réduct. $\frac{1}{4}$)

suite de cette section nerveuse et sont, par conséquent, d'origine bulbaire.

D'ailleurs chez le chien, beaucoup mieux que chez les solipèdes, les pneumogastriques et leurs terminaisons intra-cardiaques résistent longtemps à la paralysie morphinique, et conservent leur excitabilité. Il est aisé de le vérifier et les tracés 187 et 188 en sont la preuve.

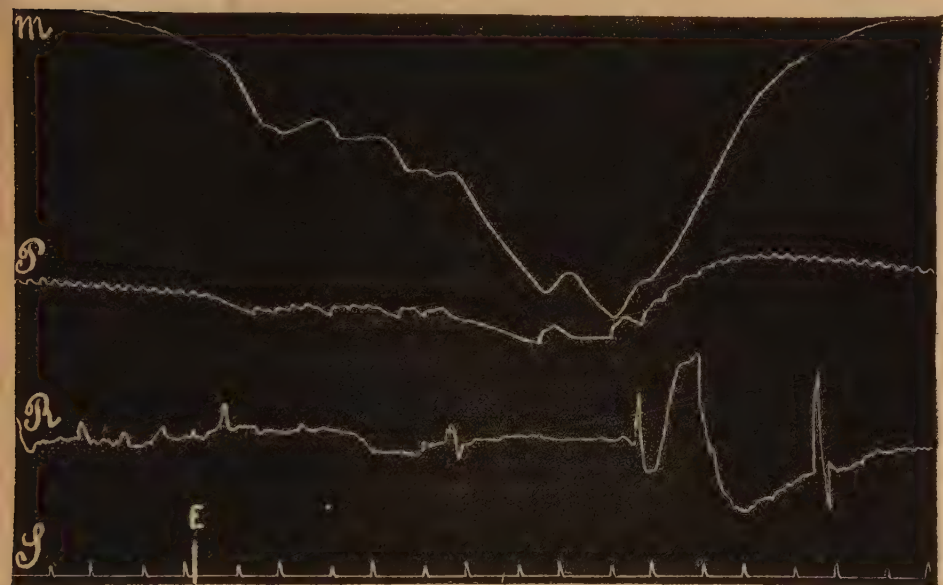


Fig. 188 — Excitation du pneumogastrique droit d'un chien endormi par la morphine (2 centigrammes par kilogramme): M, pression; — P, sphygmographe; — R, respiration; — S, secondes; — E, excitation. (Réduct. 1/4.)

Chacun d'eux se rapporte à un chien morphinisé, l'un avec 1 centigramme par kilogramme (tracé 187), l'autre avec 2 centigrammes par kilogramme (tracé 188). On a sectionné les cordons vago-sympathiques et excité ensuite le bout périphérique du nerf droit.

Or, les effets de chaque excitation sont parfaitement indiqués.

Mais chez le chien, comme chez tous les animaux, lorsque la dose de morphine est toxique, les effets sur le cœur se traduisent par l'accélération excessive du rythme, l'affaiblissement des contractions *et la perte de l'excitabilité* des deux pneumogastriques.

Mécanisme des modifications vasculaires et circulatoires. — Nous avons déjà vu que, chez les animaux que la morphine endort, le chien en particulier, le phénomène dominant est *la baisse de pression vasculaire*, précédée habituellement d'une *élévation passagère de la courbe manométrique*; tandis que, dans les espèces non narcotisées, on enregistre toujours l'hypertension artérielle; la chute manométrique n'apparaissant qu'à la fin de l'action ou quand la dose est trop forte.

Nous savons aussi que, *pour des raisons inverses*, chez les animaux narcotisés comme chez ceux qui ne le sont pas, la morphine, à dose thérapeutique, apporte des obstacles réels à la circulation périphérique.

Quant au mécanisme physiologique suivant lequel sont produites ces modifications, chez le chien d'abord, nos expériences personnelles ne nous ont rien appris de plus que ce que l'on sait déjà. Tout ce qui se passe est la conséquence de l'action du médicament sur le système des vaso-moteurs, qui est plongé dans l'inertie, après avoir été légèrement excité.

Il nous paraît intéressant de rappeler encore que, lorsque l'injection de morphine a été faite par la voie hypodermique et à dose modérée, l'action dépressive circulatoire est loin d'avoir l'importance de celle que

l'on observe, après injection dans une veine. Dans ce dernier cas, les animaux sont lourdement endormis ; la

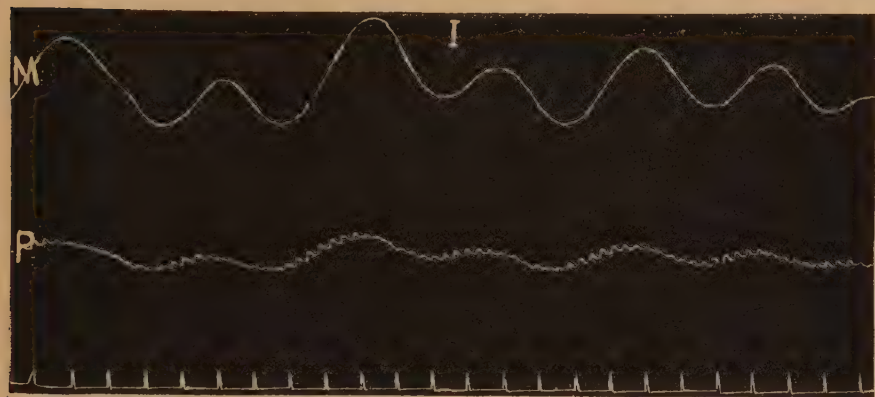


Fig. 189. — Tracé manométrique et sphygmographique, pris sur un chien, 5 minutes après la section du bulbe et des deux cordons vago-sympathiques. (Réduct. 1/4.)

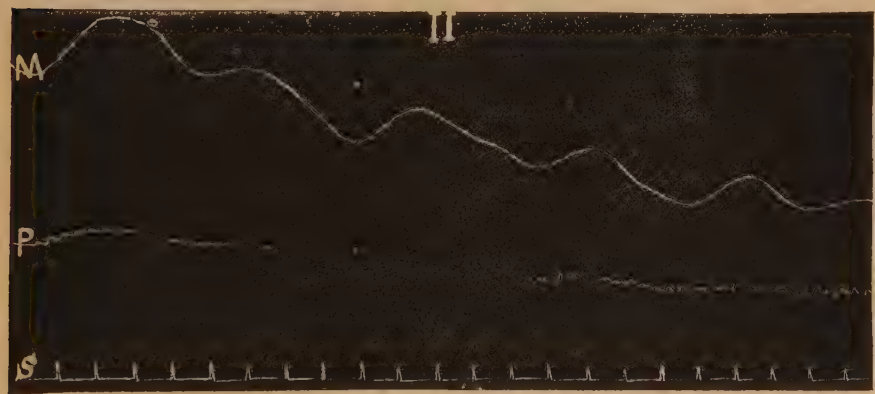


Fig. 190. — Effets d'une injection veineuse, lente, de morphine, à un chien dont le bulbe et les cordons vago-sympathiques sont coupés (Réduct. 1/4.)

pression tombe primitivement et rapidement, conséquence probable d'une imprégnation plus immédiate et plus profonde des éléments nerveux, dont l'activité est suspendue d'emblée.

A titre de document complémentaire, nous avons recherché quelles seraient les conséquences de l'injection de morphine à un chien, après section du bulbe et des deux cordons vago-sympathiques ; la respiration artificielle étant pratiquée.

Le tracé 189 a été pris cinq minutes après la double section. La pression, M, quoique basse, oscille encore autour de 88 millimètres ; sur le tracé sphygmographique, on compte 192 pulsations.

On injecte lentement, dans la veine, 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Presque aussitôt, la pression se met à tomber, assez brusquement (fig. 190), pendant que le pouls devient plus lent, 168 pulsations.



Fig. 191. — Dix minutes après l'injection de morphine à un chien, dont le bulbe et les deux vago-sympathiques sont coupés. (Réduct. 1/4.)

Ces effets s'accusent, et, dix minutes après, on détache le tracé 191 où l'on trouve la pression à 48 millimètres seulement, tandis que l'on compte 135 pulsations très faibles et très irrégulières.

Dans cette expérience, les influences bulbaires et, en partie, celles qui proviennent des rameaux nerveux sympathiques sont annulées, de telle sorte que nous y trouvons la preuve des effets directs du médicament sur le rythme du cœur et sur les éléments vaso-moteurs situés dans la moelle ou à la périphérie.

Chez les animaux non endormis par la morphine, les modifications circulatoires ont même origine et même cause; les vaso-moteurs sont excités, mais, contrairement à ce que nous avons noté chez le chien, c'est cette excitation qui domine et persiste, tant que les doses ne sont pas trop fortes et tant que le sujet est sous l'influence des effets physiologiques. Aussi est-ce la vaso-constriction qui caractérise les effets du médicament, et prend une valeur d'autant plus grande que les sujets offrent eux-mêmes une résistance plus grande et plus prolongée, comme les caprins, par exemple.

Peut-être ces actions vaso-constrictives trouvent-elles partiellement leur origine dans les modifications cérébrales toutes spéciales éprouvées par les animaux de ce groupe, car il est certain que l'état d'éréthisme particulier, dans lequel est mis le cerveau des animaux non narcotisés, doit avoir un retentissement et une influence marquée sur le fonctionnement de toutes les autres parties du système nerveux, comme sur les grandes fonctions.

Dans cette raison se trouve, probablement, la cause des particularités et des modalités si diverses, observées dans les effets ci-devant décrits, car il n'y a rien d'irrationnel à attribuer une origine commune, d'ailleurs parfaitement logique, aux différences que nous avons notées dans l'impressionnabilité et la façon de réagir des régulateurs nerveux, qui agissent sur le système cardio-vasculaire.

VII. RÉSUMÉ SOMMAIRE DES ACTIONS CARDIO-VASCULAIRES
DE LA MORPHINE, D'APRÈS LES FAITS CONTENUS DANS LE
PRÉSENT CHAPITRE

Modifications du cœur. — Chez tous les animaux, la morphine augmente l'énergie des contractions cardiaques et ce n'est qu'après l'administration des doses fortes et toxiques que l'on observe, au contraire, un affaiblissement progressif de la force du cœur.

La vagotomie modifiant très peu ou ne s'opposant pas à la production du phénomène de renforcement, il y a tout lieu de croire que, s'il est partiellement lié à des actions centrales, il dépend surtout d'actions périphériques, soit sur les ganglions automoteurs, soit sur le myocarde.

Chez le chien, après une accélération primitive passagère, le cœur est ralenti, pendant toute la durée du sommeil morphinique, et ce n'est qu'aux doses toxiques qu'on observe une accélération excessive et persistante du rythme, avec affaiblissement des contractions.

De plus, chez le chien encore, l'action de la morphine produit des intermittences cardiaques vraies, avec un rythme associé des contractions, donnant au pouls un type bigéminé spécial ; aux doses fortes, on voit aussi des systoles faibles, avortées, qui suivent de près les systoles normales et échappent à l'exploration du pouls. Ces systoles, en effet, ne parviennent pas à soulever les valvules et ne se voient qu'à l'examen des tracés cardiographiques.

La vagotomie ayant pour conséquence d'accélérer le cœur, ralenti par la morphine, et faisant disparaître complètement les intermittences et le rythme associé des contractions, l'origine essentiellement bulbaire de ces modifications n'est pas douteuse.

Cependant, chez l'animal profondément endormi par le médicament, après section préalable des vagues, un léger ralentissement du cœur pouvant être observé, il n'y a rien d'irrationnel à admettre une participation d'influences extrabulbaires, dans la production des effets modérateurs.

Le pouls couplé ou franchement bigéminé qui persiste, après l'accélération du rythme et la disparition des intermittences consécutives à la vagotomie, doit être surtout rattaché à des influences vasculaires et rappelle alors les effets des doses fortes chez la chèvre.

Les modifications du rythme des actions cardiaques, dans les espèces non narcotisées, sont assez particulières. Et d'abord, les effets de ralentissement ne sont bien apparents que chez les animaux offrant une certaine résistance aux actions de la morphine, c'est ainsi que, chez la chèvre et chez le mouton, nous avons constaté que le cœur est, au début, notablement ralenti ; mais il est ensuite accéléré, surtout si les doses sont progressivement augmentées.

Par contre, chez le cheval, l'âne, le bœuf, le porc et le chat, les doses faibles modifient peu le nombre des pulsations ; cependant, un ralentissement primitif s'observe parfois, mais généralement ce sont les phénomènes d'accélération qui dominent.

Dans ces espèces, on n'observe pas les intermit-

tences cardiaques vraies que produit la morphine chez le chien. Le pouls bigéminé que nous avons vu chez le bœuf et beaucoup mieux étudié chez la chèvre, en injectant des doses progressivement croissantes, coïncide avec un commencement d'affaiblissement du cœur et l'hypertension artérielle ; il trouve sa cause essentielle, dans l'obstacle périphérique apporté à la circulation, obstacle qui donne au cœur un travail plus considérable à exécuter et doit contribuer à le troubler.

Par la section des pneumogastriques et l'excitation de leur bout périphérique, chez la chèvre, l'âne et le chat, nous avons constaté que les effets d'accélération cardiaque, observés dans les espèces non narcotisées, sont surtout la conséquence d'actions excitantes sur le système accélérateur.

Ces actions excitantes sont primitivement annulées et suspendues, chez la chèvre, par des influences modératrices prédominantes, qui résultent de la double action du médicament sur les centres modérateurs et sur les terminaisons intracardiaques. Quand, après l'injection de doses élevées, le cœur de la chèvre s'accélère, on peut voir que les organes frénateurs périphériques sont paralysés, car l'excitation du vague n'a plus aucune influence.

Chez le chat, beaucoup moins résistant que la chèvre, les effets modérateurs sont plus faibles, et, bien qu'ayant une certaine influence, ils sont dominés par les actions excitantes accéléatrices.

Dans les solipèdes, encore plus sensibles à la morphine, les phénomènes d'accélération l'emportent et d'autant mieux que les terminaisons intracardiaques

modératrices résistent très faiblement à l'action paralytante du médicament et perdent bien vite leur activité.

Modifications de la circulation vasculaire. —

Quand la morphine est introduite, à dose hypnotique, dans le tissu conjonctif du chien, elle produit d'abord une légère augmentation de la tension sanguine intravasculaire, suivie d'un mouvement inverse d'hypotension, très accusé au début, mais non persistant.

On observe, en effet, que, pendant la phase d'état, lorsque l'animal est plongé dans le sommeil morphinique classique, sa pression artérielle est rarement inférieure à 145 ou 135 millimètres ; la différence, avec la pression normale, dépassant rarement 20 millimètres et étant même souvent inférieure à ce chiffre. On peut donc dire que l'hypotension consécutive à une injection hypodermique de morphine est toujours modérée.

Il n'en est pas de même après une injection veineuse. Dans ces conditions, la dépression vasculaire est, dès le début, considérable ; la différence, avec l'état normal, se mesure par 80 ou 75 millimètres, et, si la dose est un peu forte, cette différence persiste pendant toute la durée de l'action.

Naturellement, lorsque la morphine, étant administrée à dose élevée, arrive à produire ses effets convulsivants, on assiste à un relèvement de la pression artérielle.

Pendant que le chien est endormi par la morphine et présente les modifications de pression, qui succèdent aux injections hypodermiques, la vitesse du sang dimi-

nue généralement, ce qui provient, sans aucun doute, du relâchement et de l'inertie des petits vaisseaux, produisant la stase sanguine périphérique.

Tout ce qui se passe là, modifications de la pression et du courant sanguin, est la conséquence de l'action du médicament sur le système des vaso-moteurs qui est plongé dans l'inertie, après avoir été légèrement excité.

L'ensemble des recherches que nous avons poursuivies, dans le groupe des animaux que la morphine ne narcotise pas, notamment chez le cheval, chez le bœuf, chez la chèvre et chez le porc, nous a appris que cet alcaloïde produit toujours, chez eux, l'hypertension artérielle ; la baisse de pression n'apparaît qu'à la fin de l'action ou quand la dose est trop forte. D'ailleurs, il n'est pas douteux que ce phénomène se montre d'autant mieux et d'autant plus vite que les sujets sont moins résistants à l'intoxication morphinique.

Les tracés hémodynamographiques, obtenus chez le cheval, démontrent que l'hypertension s'accompagne du ralentissement du courant sanguin, conséquence d'ailleurs naturelle de la vaso-constriction et de la gêne circulatoire périphérique qui en est la conséquence.

Comme nous le disions, à la fin du paragraphe précédent, ces modifications de la circulation vasculaire ne peuvent provenir que de l'excitation des vaso-moteurs, et doivent être liées aussi aux influences cérébrales, spéciales, que développe la morphine dans les espèces pour lesquelles elle n'est pas un hypnotique.

De telle sorte que, en résumé, si les vaso-moteurs

sont surtout déprimés, par la morphine, dans certaines espèces et excités d'une manière soutenue dans les autres, c'est par une action première analogue, mais dont les résultats diffèrent, par suite de l'impressionnabilité et de la résistance différentes des éléments réactionnels,

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS DE LA RESPIRATION DES ÉCHANGES GAZEUX ET DE LA TEMPÉRATURE PENDANT L'ACTION DE LA MORPHINE

I. MODIFICATIONS DU RYTHME DE LA RESPIRATION

Les observations cliniques, mais surtout les nombreuses recherches expérimentales faites, chez le chien et chez le lapin, en vue d'étudier les modifications apportées au nombre et à l'amplitude des mouvements respiratoires par la morphine, conduisent aux conclusions, aujourd'hui classiques, que voici :

Au début, augmentation de fréquence des mouvements respiratoires, suivie d'une seconde phase, plus importante, de ralentissement et de diminution de l'amplitude de ces mouvements, qui coïncide avec le sommeil et s'accompagne souvent du rythme périodique.

C'est ce qui ressort des travaux de von Bezold et Gscheidlen, Leichtenstern, Calvet et Laborde, Filehne, Richet, V. Pachon, Kaufmann, etc. Von Bezold et Gscheidlen ont particulièrement signalé la diminution du nombre des mouvements, qu'ils disent supérieure après la vagotonie.

Expérimentant sur le lapin, Leichtenstern a démon-

tré que, sous l'influence de la morphine, la respiration diminue de fréquence et d'amplitude et que le volume d'air introduit dans le poumon, pendant une respiration, diminue aussi dans des proportions notables, la différence en moins atteignant 5 centimètres cubes.

C'est encore chez le lapin que Filehne a vu la morphine produire des arrêts périodiques de la respiration, de telle sorte qu'à des pauses de 5 à 20 secondes, succédaient deux ou trois mouvements respiratoires assez réguliers, séparés l'un de l'autre par des pauses plus courtes, produisant ainsi le type respiratoire grave de Cheyne-Stokes.

V. Pachon, dans le laboratoire de Ch. Richet, a aussi étudié les modifications du rythme respiratoire par la morphine ; il a donné d'excellents tracés du rythme périodique et il a, de plus, fait observer, avec beaucoup de raison, que, si cette respiration périodique survient le plus souvent avec les doses élevées d'alcaloïde, il est assez fréquent de la voir apparaître, même à la suite de l'injection de faibles doses.

C'est également ce que nous avons observé dans les nombreuses expériences que nous avons faites chez le chien. Après l'injection hypodermique de 0,01 ou 0,02 centigrammes de chlorhydrate de morphine par kilogramme, qui certes ne sont pas des doses toxiques, nous avons vu toujours la respiration se ralentir notablement, diminuer d'amplitude et présenter, parfois, des tendances au rythme périodique. Ce qui nous a paru le plus habituel, lorsque l'animal est observé dans 1^e plus grand calme, c'est la lenteur des mouvements, surtout de la phase d'inspiration, avec exagération de

l'intervalle qui sépare chaque respiration. Si parfois le rythme s'accélère, par rapport à l'état normal, il devient irrégulier, périodique et les mouvements, répétés par série, sont toujours superficiels. Notre but n'étant pas de revenir sur ce qui nous paraît bien démontré et de multiplier les exemples, nous attirerons simplement l'attention sur notre expérience CXX (p. 397) dont le tracé pneumographique, R, est intéressant.

Chez le sujet de cette expérience, l'accélération du début a pris le caractère polypnéique intense qui est bien connu et que nous avons d'ailleurs rencontré, non pas exceptionnellement, mais assez souvent. On remarquera, de plus, que la polypnée a persisté longtemps et que, bien qu'atténuée, elle durait encore après trente-cinq minutes, *alors que l'animal dormait profondément*.

Nous ne dirons aussi que quelques mots des explications qui ont été données pour faire comprendre comment la morphine produit les modifications du rythme dont il vient d'être question.

Comme la dominante importante est le ralentissement respiratoire, on a surtout recherché le mécanisme de celui-ci, et la majorité des auteurs semble s'accorder pour reconnaître qu'il est la conséquence d'une diminution de l'excitabilité du centre respiratoire ; diminution qui peut atteindre un degré tel, que le besoin de respirer arrive à disparaître complètement et que la mort survient par apnée complète (von Bezold et Gscheidlen). — Leichtenstern pense qu'à cela peut s'ajouter l'atténuation des impressions périphériques, provocatrices du réflexe, pendant la narcose,

Ce n'est pas la conclusion adoptée entièrement par Ch. Richet et ses élèves.

Le savant professeur de la Faculté de Paris explique le ralentissement respiratoire de la morphine, en disant que le médicament, diminuant l'activité psychique, la respiration n'a plus à pourvoir aux exigences du cerveau et se fait alors plus lentement et avec un luxe moindre.

C'est l'idée qu'a développée son élève V. Pachon, dans un très intéressant mémoire intitulé : *le Cerveau et la respiration*. La conclusion à laquelle l'auteur est arrivé, relativement à la question qui nous occupe, est que « la morphine agit sur la respiration en diminuant très fortement, sinon en supprimant, l'action excitatrice cérébrale ». Pour Pachon, étudier les effets respiratoires de la morphine, c'est étudier la respiration privée de la stimulation normale qu'exerce le cerveau sur cette fonction.

Cette conclusion, en partie vraie, est cependant par trop exclusive, car il nous paraît difficile d'admettre la non-participation immédiate des centres bulbaires respiratoires, dans les modifications produites par la morphine, et s'il est possible que les actions cérébrales dominant, lorsque le médicament est donné à dose faible, les actions bulbo-médullaires ne doivent pas être nulles et peuvent même prendre une importance d'autant plus grande que la dose est plus élevée. — D'ailleurs le rythme périodique, que présentent parfois les animaux morphinisés, semble bien être un argument en faveur de la diminution de l'excitabilité des centres (Traube).

Nous admettons donc très volontiers la diminution de l'activité de ces centres qui, du reste, tout en subissant l'influence déprimante de la morphine, peuvent très bien rester sensibles aux excitations qui, normalement, provoquent des modifications respiratoires. Il peut très bien y avoir modération des activités respiratoires, avec persistance de la réflexivité bulbaire, comme il y a modération et diminution des activités psychiques, avec persistance de la réflexivité psychique.

En somme, nous ne croyons pas que les modifications respiratoires, produites par la morphine, soient exclusivement solidaires des modifications du cerveau et dépendent seulement, au moins pour le ralentissement, de la diminution de l'activité psychique.

Sans revenir sur les expériences de von Bezold et de Gscheidlen, Filehne, Witkowski, etc., qui démontrent l'influence directe de la morphine sur les centres respiratoires, nous invoquerons les arguments suivants qui conduisent aux mêmes conclusions.

Et d'abord, il n'est pas douteux qu'il y ait une certaine indépendance dans l'apparition des actions cérébrales et respiratoires de la morphine.

Nous avons vu souvent des chiens morphinisés conserver une certaine activité cérébrale et avoir une respiration beaucoup plus ralentie que d'autres animaux qui, au contraire, étaient endormis profondément et lourdement et conservaient longtemps un rythme respiratoire accéléré.

Pour n'en pas citer d'autres, l'expérience CXX, reproduite plus haut (page 397), en donne la preuve.

Chez le chien qui a servi à cet essai, et auquel la morphine a été injectée, à raison de 1 centigramme par kilogramme, les influences excitantes et déprimantes, sur le cerveau et sur la respiration, ont marché avec une indépendance qui ne permet pas de les rattacher à une action première unique.

Vingt-cinq minutes après la médication, le sommeil s'annonce franchement, la dépression cérébrale est très apparente, tandis que l'accélération respiratoire est encore très grande. Au bout de 35 minutes, l'animal dort profondément avec 190 mouvements respiratoires par minute ; le ralentissement ne s'est montré qu'au bout d'une heure, et, pendant toute la durée de la narcose, notre sujet a toujours eu une moyenne de 18 à 20 mouvements respiratoires.

Pour des raisons qui paraissaient tenir probablement à l'individualité des sujets, nous avons observé plusieurs fois cette particularité et vu la respiration conserver assez longtemps son rythme accéléré, chez des chiens profondément endormis, laissés dans le plus grand calme et à l'abri de toute excitation pouvant provoquer le réveil du système réflexe.

Enfin, voici quelques essais expérimentaux, qui nous semblent plaider aussi en faveur de la participation immédiate des centres bulbaires, dans les phénomènes de ralentissement respiratoire, produits par la morphine.

EXPÉRIENCE CXXIX (12 juin 1891).

Pigeon paraissant un peu âgé, mais très vigoureux. On compte 38 mouvements respiratoires par minute. L'ablation du cerveau est faite au thermo-cautère. L'hémorragie, qui menace d'être importante, est assez rapidement arrêtée. L'animal est classique comme apparence extérieure, et l'opération semble avoir très bien réussi. On laisse le sujet se reposer, et, quatre heures après, on compte à nouveau ses respirations; il n'en a plus que 26 par minute.

On injecte 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine, sous la peau des ailes. Quatre minutes après, le pigeon ne se tient plus debout; il s'est laissé choir sur le bréchet et, à ce moment, nous comptons 21 respirations par minute.

Le calme persiste, et, une heure après, on compte 19 mouvements. On fait une nouvelle injection de 5 centigrammes, au bout de 3 heures. Celle-ci a fait apparaître des mouvements convulsifs avec accélération respiratoire, et, bientôt, le pigeon mourait dans un spasme tétanique.

EXPÉRIENCE CXXX (6 janvier 1898).

Pigeon adulte. Par une observation très attentive, en évitant d'impressionner l'animal, on compte les mouvements respiratoires, qui s'exécutent au nombre de 30 par minute.

On pratique l'ablation totale du cerveau, avec une perte de sang très modérée. L'opération réussit parfaitement, et l'animal présente tous les caractères classiques du pigeon acérébré.

On le laisse reposer, dans le plus grand calme, pendant une heure; après quoi on compte à nouveau les mouvements respiratoires, qui sont au nombre de 25 par minute. Une demi-heure après, rien n'a changé. Une heure trois quarts après l'opération, l'animal étant très calme, on lui injecte sous la peau des ailes, 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Cinq minutes après, l'animal, qui auparavant se tenait debout, s'est affaissé. L'action dépressive s'accusant, après vingt minutes, on compte les mouvements respiratoires et on n'en trouve plus que 19 par minute. Le résultat se maintient.

EXPÉRIENCE CXXXI (6 janvier 1898).

Pigeon adulte. Avant toute intervention, l'animal étant dans des conditions normales, on compte 24 mouvements respiratoires par minute.

L'ablation du cerveau est pratiquée dans les meilleures conditions possibles et conduit aux résultats classiques.

Une heure après l'opération, on compte 19 respirations par minute.

Injection de 8 centigrammes de morphine, deux heures après. — Moins de trois minutes après cette injection, l'influence dépressive est apparente ; l'animal se tient couché sur le côté et conserve difficilement son équilibre.

Au bout d'un quart d'heure, il n'y a plus que 14 mouvements respiratoires par minute.

Chez ce pigeon, des mouvements spontanés ont apparu bientôt ; l'animal, toujours sur le flanc, a des mouvements de la tête et, par moment, bat des ailes ; aussi sa respiration s'est-elle légèrement accélérée. Une nouvelle injection de 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine exagère cette accélération, et peu de temps après se montrent des crises convulsives, analogues à celles que nous décrivons plus loin, crises qui tuent rapidement le sujet.

EXPÉRIENCE CXXXII (15 janvier 1898).

Afin de me renseigner sur les modifications respiratoires produites par la morphine, chez des pigeons normaux, j'injecte, à

deux de ces animaux 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Auparavant, j'avais eu soin de compter minutieusement les mouvements respiratoires, de telle sorte que j'ai pu avoir les résultats complets que voici :

		Après 8 centigrammes de morphine.				
Avant morphine		15 min.	30 min.	1 h.	3 h.	4 h.
Pigeon A.	34 respirations	R. accélérée	R. accél.	38 r.	34 r.	36 r.
Pigeon B.	36 respirations	—	24 resp.	56 r.	35 r.	34 r.

Si, au début, nos deux animaux, ont eu une respiration très accélérée, on ne peut pas dire, que secondairement, la morphine ait eu, sur cette fonction, une influence ralentissante et modératrice. C'est d'ailleurs conforme à tout ce que j'ai observé dans d'autres circonstances. D'ailleurs, dans cette expérience, l'action de la morphine s'est surtout traduite, chez nos animaux, par de l'incoordination motrice, des tendances à la chute en avant, et surtout de l'hyperexcitabilité réflexe. Pas plus que dans un certain nombre d'autres essais, la morphine n'a pas accusé d'action hypnotique franche chez nos pigeons.

EXPÉRIENCE CXXXIII (15 janvier 1898).

Après numération des mouvements respiratoires normaux, je pratique l'ablation du cerveau sur trois pigeons adultes, mais jeunes et résistants.

Trois heures après l'opération, les mouvements respiratoires ayant été comptés, on injecte 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine, à chaque animal.

Les résultats, quant aux modifications respiratoires, sont consignés dans le tableau ci-dessous :

	Etat normal.	3 heures après écéré- bration.	Après injection de 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine.				
			15 min.	30 min.	1 h.	3 h.	4 h.
Pigeon A.	34 resp.	20 r.	12 r.	18 r.	33 r.	mort	»
Pigeon B.	26 —	22 —	70 —	80 —	67 —	55 r.	52 r.
Pigeon C.	23 —	23 —	19 —	18 —	17 —	17 —	17 —

Sur ce tableau, on peut voir d'abord que, sur les trois pigeons, l'ablation du cerveau a diminué le nombre des mouvements respiratoires. L'écart est plus grand pour le pigeon A, qui d'ailleurs auparavant s'était montré beaucoup plus émotif que les autres; j'avais eu quelques difficultés à compter ces mouvements respiratoires normaux.

C'est sur ce même pigeon A que la morphine a produit le ralentissement le plus apparent; mais, s'il a persisté pendant les trente premières minutes, nous voyons que la respiration s'est ensuite assez rapidement accélérée. D'ailleurs l'animal a montré bientôt tous les effets convulsifs du médicament, et est mort dans un spasme tétanique, deux heures environ après avoir reçu la morphine.

Le pigeon B a présenté une marche plus particulière; chez lui je n'ai pas observé le moindre ralentissement respiratoire, mais constamment, à partir de la morphinisation, des mouvements accélérés. Ce sujet paraissait cependant assez déprimé, mais, pendant toute la durée de l'expérience, il a eu des mouvements d'oscillations de la tête. L'exception qu'il a présentée doit probablement résulter d'une écérébration imparfaite ou mal réussie.

Quant au pigeon C, qui était assurément le mieux réussi des trois, il a présenté, et très rapidement, l'influence déprimante de la morphine; il est resté très calme, couché sur le côté, pendant toute la durée de l'expérience, et nous voyons que si, d'emblée, ses mouvements respiratoires se sont ralentis, ils ont conservé, constamment aussi, le même rythme plus lent.

De ces expériences, chez le pigeon, ressortent quelques faits qui paraissent indiscutables :

Et d'abord, conformément aux conclusions de Ch. Richet et de V. Pachon, l'influence du cerveau, sur les mouvements respiratoires, n'a jamais manqué de se montrer. Quant à l'action propre de la morphine, à part une exception, nous avons vu que, chez les pigeons acérébrés, elle se manifestait, d'emblée et primitivement, par une *diminution du nombre des mouvements respiratoires*; diminution persistante, ou suivie d'accélération quand le médicament arrivait à provoquer une excitation, préliminaire d'accès convulsifs parfois mortels.

Le ralentissement respiratoire a également disparu, toutes les fois que les doses de médicament ont été augmentées.

Chez les pigeons normaux, l'accélération primitive ne fait pas défaut, elle est la règle, mais la modération consécutive, si nette chez le chien, est loin d'être aussi apparente. On dirait que la présence du cerveau est plutôt une entrave au ralentissement que produit si bien la morphine, chez l'animal acérébré.

Il nous semble donc que l'influence du cerveau, sur le rythme respiratoire modifié par la morphine, est indiscutable; l'accélération du début surtout, paraît entièrement dépendre de l'action excitante première du médicament et doit avoir, chez tous les animaux, une origine cérébrale.

Quant au ralentissement consécutif, s'il est en partie la conséquence de la suppression de l'activité psychique, ce qui n'est pas douteux, il peut provenir aussi d'influences directes sur les centres bulbo-protubérantiels, qui participent à l'action déprimante de la morphine.

Chez les animaux pour lesquels la morphine ne constitue pas un hypnotique vrai, la caractéristique des influences respiratoires est surtout l'irrégularité du rythme des mouvements. Parfois ceux-ci sont accélérés, c'est ce qui paraît dominer chez le porc et le chat ; mais le plus souvent on observe plutôt l'inverse. Alors on constate que les mouvements des côtes sont plus lents, plus profonds, plus difficiles ; à une inspiration profonde, rapide, vive, quelquefois saccadée, succède une expiration lente et plaintive, s'exécutant en deux temps. C'est ce qui ressort de nos observations et de l'examen de nos différents tracés.

Quant aux modifications respiratoires produites par les sels d'apomorphine, elles ont beaucoup moins d'intérêt ; elles varient d'ailleurs avec les effets excitants ou calmants obtenus ; soit avec le chlorhydrate cristallisé, soit avec le chlorhydrate amorphe. Mais elles sont suffisamment indiquées, dans nos précédentes études, pour que nous ne songions pas à y revenir (voir pages 88 et suivantes, jusqu'à la page 173).

II. MODIFICATIONS DES ÉCHANGES GAZEUX PENDANT LE SOMMEIL MORPHINIQUE

Ces modifications, bien qu'ayant fait l'objet de quelques travaux, dont les plus importants seront cités plus loin, ne paraissent pas avoir été étudiées d'une façon très complète ; aussi nous nous y sommes tout particulièrement intéressé, en nous occupant plus spéciale-

ment des animaux que la morphine plonge dans un sommeil hypnotique vrai, et en faisant toutes nos recherches sur le chien.

Nous avons analysé, séparément ou simultanément, les gaz de la respiration, les gaz du sang artériel et les gaz du sang veineux ; mais, avant d'indiquer les résultats que nous avons obtenus, nous devons décrire, aussi sommairement que possible, l'instrumentation et le manuel opératoire que nous avons employés.

Récolte et analyse des gaz expirés. — Afin d'éviter, le mieux possible, des mélanges trop considérables avec l'air, nous ne nous sommes pas servi du masque, pour recueillir les gaz d'expiration. Nous avons introduit directement, dans la trachée, par une incision faite au milieu du cou, un tube de verre, de calibre convenable, que nous avons relié, par un tube en caoutchouc aussi court que possible, avec l'appareil séparateur des gaz de Chauveau. Au point où nous récoltions les gaz d'expiration, il n'y avait pas plus de distance des poumons qu'il y en a, normalement, entre l'ouverture extérieure des cavités nasales et le poumon. Nous recevions les gaz dans un sac de caoutchouc, à paroi très souple, dont l'air était expurgé aussi complètement que possible. Pour chaque analyse, nous faisons toujours deux prises successives, de telle sorte que nos chiffres représentent la moyenne de deux résultats.

Récolte et analyse des gaz du sang. — Pour l'extraction des gaz du sang, par l'action combinée du vide et de la chaleur, nous nous sommes servi de l'appareil

reil extrêmement sûr et commode, que M. Chauveau a adapté à la pompe à mercure classique d'Alvergnat.

Cet appareil, depuis fort longtemps employé au laboratoire de physiologie de l'Ecole vétérinaire, a servi déjà à des recherches nombreuses, dont les résultats ont été consignés dans les travaux de M. Chauveau, de M. Arloing, de MM. Chauveau et Kaufmann, Guinard, etc., etc. Il n'est donc pas de construction récente, mais, quoique classique chez nous, comme il n'a jamais fait l'objet d'une description spéciale, il est bien peu connu.

Il nous a paru intéressant de profiter de l'occasion, à nous offerte par la publication de nos recherches sur la morphine, pour décrire et exposer la technique de cet appareil.

La figure 192 est une reproduction photographique d'un des appareils qui fonctionne, dans notre laboratoire et qui a servi aux analyses rapportées plus loin.

Nous n'avons rien à dire de la pompe à mercure, P, que tout le monde connaît bien et qui occupe le côté droit de la figure. Cette pompe à mercure est reliée à la partie essentielle de l'appareil, par un tube de caoutchouc qui la met directement en rapport avec le réfrigérant, R, dont nous parlerons plus loin.

La partie originale et intéressante de l'appareil se trouve sur la gauche de la figure, et est représentée par un tube de verre, A C, librement ouvert à son extrémité inférieure et transformé, à son extrémité supérieure, en deux renflements ampullaires, A et G, séparés, l'un de l'autre, par un intervalle de 22 centimètres. La longueur totale du tube A G, jusqu'au tube de caoutchouc,

est de 1 m. 38 ; la longueur de la partie droite, A B, jusqu'à la première ampoule, est de 78 centimètres.

La capacité intérieure de chaque renflement ampul-laire est de 450 centimètres cubes. Sur la figure, on voit très bien que chacun de ces renflements est enve-loppé complètement par un large manchon de verre, en forme de calice, dans lequel on peut verser, soit de l'eau chaude (manchon inférieur B), soit de la glace (manchon supérieur G), pour faire agir, en bas, la cha-leur, en haut, l'action condensante du froid.

L'extrémité supérieure du tube A G est mise en rela-tion, par un tube de caoutchouc à paroi très épaisse, avec un ballon à deux tubulures, de forme spéciale, qu'on aperçoit, par transparence, dans un bocal en verre où il est plongé pour pouvoir, pendant l'expérience, le refroidir en l'entourant complètement de glace. Ce ballon représente une sorte de diverticulum réfrigérant, où est condensée la vapeur d'eau qui a échappé au pre-mier réfrigérant G et que les gaz entraînent.

Les quatre ligatures, qui réunissent les pièces de l'ap-pareil entre elles et avec le robinet de la pompe, étant bien faites, l'extrémité ouverte, A, plongeant dans le mercure, on a un système étanche, dans lequel le vide peut être fait et maintenu avec la plus grande facilité.

La manœuvre de l'instrument est d'ailleurs des plus simples. Pour préparer une expérience, on fait des-cendre, à l'aide du treuil T, l'extrémité A du tube A C, sur la cuve à mercure H, et on l'immerge complète-ment.

Puis, à l'aide de coups de pompe réitérés, on aspire et on expulse les gaz, contenus dans le système de

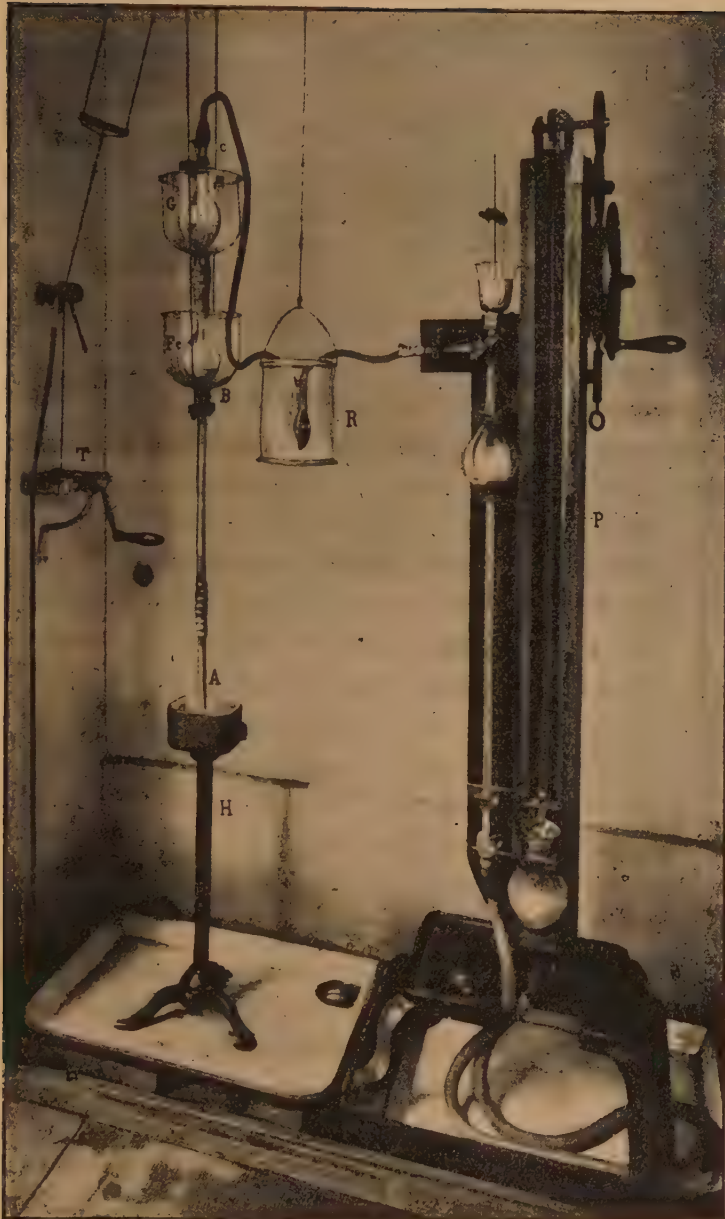


FIG. 192. — Appareil pour l'extraction des gaz du sang.

P, pompe à mercure d'Alvergnat. — H, cuve à mercure profonde, dans laquelle on fait plonger l'extrémité ouverte du tube de verre droit, A. — Fc, premier renflement ampullaire du tube A, dans lequel arrive le sang et où on le soumet à l'action de l'eau chaude, que l'on verse dans le manchon, B. — G, deuxième renflement ampullaire, où la vapeur d'eau est soumise à une première condensation, par l'action du froid dégagé par la glace, dont on remplit le manchon. — C, tube de caoutchouc, faisant communiquer l'ouverture supérieure du tube A C, avec la deuxième ampoule réfrigérante, R, dont on voit le tube de sortie communiquer directement avec la pompe à mercure.

tubes, et, sous l'influence du vide qui s'établit, on voit le mercure s'élever progressivement, dans la branche A B, et atteindre, lorsque ce vide est sur le point d'être complet, une hauteur égale à la pression barométrique du moment.

Quand les aspirations de la pompe n'amènent plus rien et que le vide semble aussi parfait que possible, on peut procéder à l'introduction du sang.

Comme d'habitude, celui-ci est recueilli dans le vaisseau, à l'aide de la seringue, à piston en hélice, de P. Bert. La quantité à analyser étant prise, on plonge la canule de la seringue, sous le mercure de la cuve H; on engage l'extrémité de cette canule, toujours sous le mercure, dans l'ouverture du tube A, et on chasse le sang. Celui-ci s'élève dans le tube, on le voit monter à travers le mercure, et aboutir enfin, à la partie supérieure de la colonne, dans le premier renflement ampullaire Fc. Arrivant dans le vide, il se met immédiatement à bouillonner, mais on aide, à la dissociation des gaz, en versant de l'eau bouillante, dans le manchon qui entoure le renflement où est contenu le sang. Les gaz se dégagent; ils sont appelés du côté de la pompe par la manœuvre de celle-ci et, ayant été desséchés, dans le réfrigérant G et le réfrigérant R, ils sont dirigés, grâce au robinet à trois voies, et recueillis dans un tube gradué, placé sur le calice supérieur de la pompe.

Quand on a extrait la totalité des gaz, et que ceux-ci ont été transportés au laboratoire d'analyse, on laisse l'air pénétrer dans les tubes et, dégageant l'extrémité A du mercure où elle plonge, on laisse le sang s'écouler

au dehors et on lave l'intérieur de l'appareil, par un courant d'eau qu'on fait entrer par le tube de dégagement, qui aboutit dans le calice de la pompe d'Alvergnat.

A l'aide de ce procédé, les ligatures n'ont pas besoin d'être défaites; l'instrument reste intact, toujours prêt à fonctionner, car, une fois nettoyé, par le passage de l'eau et d'un écouvillon en crin, qu'on engage dans le tube A B, il peut immédiatement être préparé, pour servir à une deuxième analyse. Tel est l'appareil et tel est le manuel opératoire auxquels nous avons eu exactement recours, pour obtenir les résultats que nous allons maintenant faire connaître.

A. Analyse des gaz d'expiration.

EXPÉRIENCE CXXXIV (15 mars 1893).

Chien braque de 16 kilogrammes. Température rectale, 38°9. Le sujet est calme; 18 mouvements respiratoires par minute. Après avoir recueilli les gaz d'expiration, on fait une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine; 2 centigrammes par kilogramme.

Le chien s'endort facilement, sans accélération respiratoire.

Après une heure et demie de bon sommeil, la température rectale est tombée à 36°1. On fait une deuxième prise de gaz. On compte 12 respirations par minute.

Température du laboratoire, 14 degrés.

Les gaz sont analysés sur le mercure, avec la potasse et l'acide pyrogallique; ils contiennent, pour 100 centimètres cubes:

Avant morphinisation	Après 1 h. 1/2 de sommeil morphinique.
CO ² 4,08	CO ² 3,68
O 16,54	O 17,17
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,93$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,98$

EXPÉRIENCE CXXXV (17 mars 1893).

Chien mouton d'assez forte taille, impressionnable. Température rectale, 39°1.

L'animal s'est vivement défendu pendant la trachéotomie. On a dû le laisser reposer pour obtenir du calme. Sa respiration est irrégulière et plaintive. Au moment où on récolte les gaz, on compte 29 mouvements.

Injection hypodermique de chlorydrate de morphine ; 1 centigramme par kilogramme. Au début, la respiration s'accélère, devient polypnéique. Elle n'est redevenue calme et ne s'est ralentie, qu'après une heure. Le sommeil obtenu est alors classique, avec hyperexcitabilité. Une heure et quart après, la température rectale est tombée à 36°8, et, au moment où on recueille les gaz, on compte 16 respirations par minute.

Température du laboratoire, 15 degrés. Les gaz analysés donnent, pour 100 centimètres cubes :

Avant morphinisation.	Après un sommeil de deux heures provoqué par la morphine.
CO ² 3 c.c. 84	CO ² 2 c.c. 51
O 16 c.c. 92	O 18 c.c. 52
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,96$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 1,05$

EXPÉRIENCE CXXXVI (31 décembre 1897).

Chien de chasse, 17 kilogrammes. Température rectale : 38°8.

Après une prise de gaz d'expiration, on fait une injection hypodermique de morphine, de 2 centigrammes par kilogramme.

Le sommeil obtenu est profond, parfaitement calme et classique.

Deux heures après la morphinisation, on prend la température rectale, qui est tombée à 35°7, et on recueille les gaz de la respiration.

L'analyse de ces gaz donne, pour 100 centimètres cubes :

Avant morphinisation.	Après morphinisation.
CO ² . . . 3 c.c. 16	CO ² . . . 2 cc. 53
O . . . 17 c.c. 37	O . . . 18 cc. 97
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,89$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 1,31$

EXPÉRIENCE CXXXVII (4 janvier 1898),

Chien de chasse, épagneul, jeune et plein de vigueur ; nerveux et impressionnable. Température rectale, 38°2. La trachéotomie provoque des mouvements de défense assez violents ; l'animal est très agité. On est dans l'obligation de le laisser reposer. Malgré cela, sa respiration reste accélérée. On compte 80 mouvements par minute, au moment où on récolte les gaz.

On pratique une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine ; 2 centigrammes par kilogramme.

Le médicament a produit un calme parfait ; le chien s'est endormi lourdement et est resté plongé dans un sommeil profond, sans hyperexcitabilité trop grande, pendant deux heures et demie.

La température est descendue à 34°3 ; la respiration est lente, 10 mouvements par minute, au moment où je fais la deuxième prise de gaz.

L'analyse a donné :

Avant morphinisation.	Après morphinisation.
CO ² . . . 5 c.c. 01	CO ² . . . 4 c.c. 27
O . . . 14 c.c. 59	O . . . 16 c.c. 20
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,79$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,90$

EXPÉRIENCE CXXXVIII (4 janvier 1898).

Chien de race commune, pesant 12 kilogrammes. Température rectale, 38°3. Suivant le procédé habituel, on récolte les gaz de la respiration ; pendant ce temps, l'animal est parfaitement calme et respire 20 fois par minute.

On lui injecte du chlorhydrate de morphine ; 1 centigramme par kilogramme, sous la peau.

Le sommeil morphinique, très calme au début, a été un peu agité pendant la deuxième heure. Par moments, la respiration devenait irrégulière et plaintive, sans que pour cela le sujet semble devoir se réveiller.

Deux heures après la médication, au moment où on récolte les gaz, on compte 35 respirations saccadées, avec des intermittences ; la température rectale est à 36°4.

L'analyse des gaz recueillis donne, pour 100 centimètres cubes :

Avant morphinisation.

CO². . . 2 c.c. 73

O . . . 17 c.c. 34

$$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,76$$

Après morphinisation.

CO². . . 1 c.c. 87

O . . . 18 c.c. 94

$$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 0,94$$

B. Analyse des gaz du sang.

EXPÉRIENCE CXXXIX (20 mars 1893).

Chien vigoureux, 15 kilogrammes ; T. = 38°9. Immobilisation sur la table de contention. On découvre la *jugulaire* et, avec la seringue de P. Bert, on puise, dans cette veine, 25 centimètres cubes de sang qu'on dilue dans 25 centimètres cubes d'eau.

Ce sang, introduit dans le vide et chauffé, dégage ses gaz qu'on recueille et met de côté.

L'animal est ensuite endormi, par une injection hypodermique de morphine, 1 centigramme par kilogramme. Le sommeil a été classique; on a laissé l'animal dans le plus grand calme, pendant une heure et demie, après quoi, on a fait une nouvelle prise de sang, dans la jugulaire. La température était tombée à 36°3.

Les gaz extraits des deux prises de sang sont analysés, au même moment, et fournissent les proportions suivantes d'oxygène et d'acide carbonique, pour 100 volumes de sang :

Avant morphinisation.	Après une heure et demie de sommeil morphinique.
CO ² . . . 46 c.c. 8	CO ² . . . 57 c.c. 2
O . . . 18 c.c. 8	O . . . 17 c.c. 2
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,48$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 3,32$

EXPÉRIENCE CXL (22 mars 1893).

Chien, race commune, 14 kilogrammes. Température rectale avant immobilisation, 39°1. On aspire, avec la seringue de Bert, 25 centimètres cubes de sang, dans l'*artère carotide*. Ce sang est dilué dans 25 centimètres cubes d'eau bouillie et refroidie sous l'huile. Les gaz extraits et mis de côté, l'animal reçoit, sous la peau, 14 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Il est endormi dans d'excellentes conditions et, après une heure et demie de sommeil, on fait une deuxième prise de sang carotidien, dont on extrait les gaz. Température rectale, 36°7.

L'analyse des gaz des deux prises a donné, en oxygène et acide carbonique, pour 100 volumes de sang carotidien :

Avant morphinisation	Après une heure et demie de sommeil morphinique.
CO ² . . . 40 c.c. 8	CO ² . . . 52 c.c. 8
O . . . 21 c.c. 2	O . . . 20 c.c. 8
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 1,92$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,53$

EXPÉRIENCE CXLI (3 juillet 1897).

Chien d'arrêt, 16 kilogrammes. Très calme, n'ayant pas eu le moindre mouvement de défense pendant l'opération. T. = 38°7.

On puise 25 centimètres cubes de sang, dans la *jugulaire*, et on extrait les gaz sur la pompe.

On fait ensuite une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine ; 2 centigrammes par kilogramme.

Deux heures après, le sommeil étant profond, nouvelle prise de 25 centimètres cubes de sang veineux. T. = 35°4.

Les gaz, extraits des deux prises de sang, sont analysés en même temps et fournissent les chiffres suivants, pour 100 volumes de sang :

Avant morphinisation.	Deux heures après l'administration de morphine.
CO ² . . . 47 c.c. 6	CO ² . . . 57 c.c. 6
O . . . 20 c.c. 4	O . . . 20 c.c. 8
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,33$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,76$

EXPÉRIENCE CXLII (28 octobre 1897).

Chien épagneul, 15 kilogrammes. T. = 38°9. On fait une prise de sang de 25 centimètres cubes, dans la *veine jugulaire*, et on en extrait les gaz.

Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine ; 1 centigramme par kilogramme. Sommeil profond. Après deux heures, l'animal est absolument sous l'influence du morphinisme. T. = 36°1. On le remet sur la table et on refait une nouvelle prise de sang, dans la *veine jugulaire*.

Les gaz extraits des deux prises, soumis à l'analyse, donnent les résultats suivants :

Avant morphinisation :	Après deux heures de sommeil morphinique.
CO ² . . . 45 c.c. 2	CO ² . . . 54 c.c. 0
O . . . 24 c.c. 4	O . . . 18 c.c. 8
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 1,85$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,87$

EXPÉRIENCE CXLIII (2 novembre 1897).

Gros chien, pesant 21 kilogrammes. Température rectale, 38°7. Avec la seringue de Bert, on aspire 25 centimètres cubes de sang, *dans la jugulaire*, et on en extrait les gaz.

Injection hypodermique de morphine ; 2 centigrammes par kilogramme ; sommeil lourd et assez calme. Deux heures et demie après, on note 36°8 de température et on fait la deuxième prise de sang.

Le résultat des deux analyses a donné :

Avant morphinisation.	Deux heures et demie après une injection hypodermique de morphine.
CO ² . . . 47 c.c. 6	CO ² . . . 48 c.c. 9
O . . . 18 c.c. 4	O . . . 14 c.c. 8
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,58$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 3,24$

EXPÉRIENCE CXLIV (4 novembre 1897).

Chien barbet, forte taille, 24 kilogrammes. T. = 38°9.

On extrait les gaz de 25 centimètres cubes de *sang veineux*, pris dans la jugulaire.

Injection de chlorhydrate de morphine ; 2 centigrammes par kilogramme. Sommeil profond. Deux heures après, la température rectale est tombée à 35°7. On procède à une nouvelle extraction des gaz du sang de la jugulaire.

L'analyse des deux prises donne, en oxygène et anhydride carbonique, pour 100 volumes de sang :

Avant morphinisation.

CO². . . 49 c.c. 9

O . . . 18 c.c. 1

$$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,75$$

Deux heures après une injection
hypodermique de morphine.

CO². . . 61 c.c. 2

O . . . 16 c.c. 8

$$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 3,64$$

EXPÉRIENCE CXLV (15 décembre 1897).

Chien de chasse, 18 kilogrammes. T. = 38°7. On extrait les gaz de 25 centimètres cubes de *sang artériel*, pris dans la carotide.

1^{re} Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine ; 2 centigrammes par kilogramme. L'animal s'est endormi très simplement et très profondément. Deux heures après, il est absolument sous l'influence du médicament ; il n'a plus que 34°1 de température rectale. On extrait de nouveau les gaz de 25 centimètres cubes de sang carotidien.

L'analyse des deux prises a donné, en oxygène et anhydride carbonique, pour 100 vol. de sang :

Avant morphinisation.

CO². . . 44 c.c. 4

O . . . 22 c.c.

$$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,01$$

Après morphinisation ;
en phase de sommeil.

CO². . . 47 c.c. 6

O . . . 21 c.c. 2

$$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,24$$

EXPÉRIENCE CXLVI (29 décembre 1897).

Chien mouton, 15 kilogrammes, âgé, mais bien portant. Température rectale, 38°8. Avant d'injecter la morphine, on extrait successivement les gaz : 1° de 25 centimètres cubes de *sang artériel* ; 2° de 25 centimètres cubes de *sang veineux*.

On injecte après cela, dans le tissu conjonctif sous-cutané, une dose très forte de morphine ; 4 centigrammes par kilogramme.

Après une phase de polypnée, assez courte d'ailleurs, l'animal s'est endormi profondément. Cependant, 30 à 40 minutes après la médication, il a présenté quelques secousses spasmodiques, périodiques, qui ne le réveillaient pas, mais le secouaient pourtant tout entier. Ces secousses, qui paraissaient liées à l'action convulsivante du médicament, ont disparu peu à peu.

C'est deux heures, environ, après l'injection de morphine que j'ai fait successivement de nouvelles prises de sang, dans la carotide et dans la jugulaire. La température de l'animal était de 36°1.

L'analyse des gaz extraits des quatre prises de sang a donné les résultats suivants :

		Avant morphinisation.	Pendant la narcose
Sang artériel.	}	CO ² . . . 40 c.c. 4	CO ² . . . 57 c.c. 2
		O 23 c.c. 6	O 20 c.c. 4
	}	CO ²	CO ²
		$\frac{\quad}{O} = 1,71$	$\frac{\quad}{O} = 2,80$
Sang veineux.	}	CO ² . . . 46 c.c.	CO ² . . . 62 c.c. 4
		O 18 c.c. 8	O 17 c.c. 2
	}	CO ²	CO ²
		$\frac{\quad}{O} = 2,44$	$\frac{\quad}{O} = 3,62$

EXPÉRIENCE CXLVII (30 décembre 1897).

Chien, métis Saint-Bernard, très forte taille, âgé, mais plein de résistance. Poids, 39 kilogrammes. Température rectale: 38°9.

On extrait successivement, et coup sur coup, les gaz du sang *de la carotide* et ceux du sang *de la jugulaire*; puis on fait une injection hypodermique de 40 centigrammes de chlorhydrate de morphine. L'animal s'est endormi normalement, mais son sommeil n'était pas très profond; il se réveillait facilement et se plaignait. Au début, sa respiration était très accélérée, puis elle s'est calmée.

Une heure et demie après, on a fait consécutivement des

prises de sang dans la carotide et dans la jugulaire ; la température rectale étant à 37°6.

L'analyse des gaz extraits a donné, pour 100 volumes de sang :

	Avant morphinisation.	Pendant la narcose.
Sang artériel.	CO ² . . 38 c.c. 4	CO ² . . 53 c.c. 6
	O . . . 17 c.c. 2	O . . . 18 c.c. 1
	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,29$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,96$
Sang veineux.	CO ² . . 45 c.c. 2	CO ² . . 60 c.c.
	O . . . 13 c.c. 6	O . . . 16 c.c. 4
	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 3,25$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 3,65$

EXPÉRIENCE CXLVIII (4 février 1898).

Chien de chasse, 15 kilogrammes, dix-huit mois environ, excellente santé. L'animal se plaint beaucoup au moment où on le met sur la table, mais, une fois fixé, il reste très calme et ne se défend plus. T. = 38°8.

On extrait les gaz de 25 centimètres cubes de *sang artériel*, pris dans la carotide ; puis on injecte 24 centigrammes de chlorhydrate de morphine, dans le tissu conjonctif sous-cutané.

L'animal s'endort très simplement, sans défense, sans nausée, sans polypnée. Il est plongé, dans un sommeil morphinique classique, depuis une heure trois quarts, lorsqu'on fait une deuxième prise de sang carotidien : 25 centimètres cubes. T. = 35°9.

L'analyse des deux prises a donné, en oxygène et anhydride carbonique, pour 100 volumes de sang :

Avant morphinisation.	Pendant le sommeil morphinique.
CO ² . . 39 c.c. 4	CO ² . . 52 c.c.
O . . . 20 c.c. 6	O . . . 19 c.c. 2
$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 1,91$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,70$

EXPÉRIENCE CXLIX (15 février 1898).

Chien de chasse, deux ans, 18 kilogrammes. Température rectale: 38°1. L'animal est assez calme et a des défenses modérées, pendant la découverte de ses vaisseaux.

On recueille et on analyse successivement, 25 centimètres cubes de *sang carotidien* et 25 centimètres cubes de *sang de la jugulaire*. Puis, on injecte, hypodermiquement, une solution de morphine; 2 centigrammes par kilogramme. L'animal s'endort sans incident. Une heure quarante après l'injection, il est toujours très calme, respire lentement, avec expiration prolongée et pause expiratoire. T. = 34°5. On fait la deuxième prise de sang. L'analyse des quatre échantillons de gaz extraits, a donné, pour 100 volumes de sang :

	Avant morphinisation.	Pendant le sommeil morphinique.
	CO ² . . . 34 c.c. 6	CO ² . . . 44 c.c.
Sang } carotidien. }	O . . . 21 c.c. 3	O . . . 20 c.c. 8
	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 1,62$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,11$
	CO ² . . . 41 c.c. 6	CO ² . . . 49 c.c. 6
Sang } jugulaire. }	O . . . 17 c.c. 2	O . . . 17 c.c. 6
	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,41$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2,81$

Pour faciliter la comparaison des résultats contenus dans les expériences précédentes, nous les avons groupés et condensés en deux tableaux, indiquant, l'un, les modifications des gaz expirés, l'autre les modifications des gaz du sang, pendant le sommeil de la morphine.

Tableau indiquant les modifications des gaz de l'expiration, pendant le sommeil produit par la morphine, chez le chien.

NUMÉRO des expériences	AVANT LA MORPHINISATION					Dose de morphine par kilogramme	Durée du sommeil avant la 2 ^e récolte d'air expiré	PENDANT LE SOMMEIL MORPHINIQUE				
	Température rectale	Nombre de respirations par minute	Proportion de CO ₂ dans 100 ^{cc} d'air expiré	Proportion d'oxygène dans 100 ^{cc} d'air expiré	Rapport $\frac{O}{CO_2}$			Température rectale	Nombre de respirations par minute	Proportion de CO ₂ dans 100 ^{cc} d'air expiré	Proportion d'oxygène dans 100 ^{cc} d'air expiré	Rapport $\frac{O}{CO_2}$
CXXXIV	38,9	18	4,08 ^{cc}	16,54 ^{cc}	0,93	0,02 ^c	h ^m 1,30	36,1	12	3,68 ^{cc}	17,17 ^{cc}	0,98
CXXXV	39,1	29	3,84	16,92	0,96	0,01	1,15	36,8	16	2,51	18,52	1,05
CXXXVI	38,8	»	3,16	17,37	0,89	0,02	2	35,7	»	2,53	18,97	1,31
CXXXVII	38,2	80	5,01	14,59	0,79	0,02	2,30	34,3	10	4,27	16,20	0,90
CXXXVIII	38,3	20	2,73	17,34	0,76	0,01	2	36,4	35	1,87	18,94	0,94

Modifications des gaz du sang pendant le sommeil morphinique.

Conditions des analyses	Nature du sang qui a fourni les gaz	NUMÉRO des expériences	AVANT LA MORPHINISATION					PENDANT LE SOMMEIL MORPHINIQUE						
			Température rectale	Proportion de CO ₂ pour 100 v. de sang	Proportion d'oxygène pour 100 v. de sang	Rapport $\frac{CO_2}{O_2}$	Dose de morphine par kilogr.	Durée du sommeil avant la deuxième prise de sang	Température rectale	Proportion de CO ₂ pour 100 v. de sang	Proportion d'oxygène pour 100 v. de sang	Rapport $\frac{CO_2}{O_2}$	CO ₂ en plus	Oxygène en moins ou en plus
Analyses faites séparément	Sang de la carotide	CXL	39,1	40,8	21,2	1,92	0,01 ^{cg}	h m 1,30	36,7	52,8	20,8	2,53	12 »	en — 0,4
		CXLV	38,7	44,4	22 »	2,01	0,02	2 »	34,1	47,6	21,2	2,24	3,2	— 0,8
		CXLVIII	38,8	39,4	20,6	1,91	0,01 ^{cg}	1,45	35,9	52 »	19,2	2,70	12,6	— 1,4
		CXXXIX	38,9	46,8	18,8	2,48	0,01 ^{cg}	1,30	36,3	57,2	17,2	3,32	10,4	— 1,6
		CXLI	38,7	47,6	20,4	2,33	0,02	1,45	35,4	57,6	20,8	2,76	10 »	+ 0,4
		CXLII	38,9	45,2	24,4	1,85	0,01	2 »	36,1	54 »	18,8	2,87	8,8	— 5,6
		CXLIII	38,7	47,6	18,4	2,58	0,02	2,30	36,8	48 »	14,8	3,24	0,4	— 3,6
		CXLIV	38,9	49,9	18,1	2,75	0,02	2 »	35,7	61,2	16,8	3,64	11,3	— 1,3
		CXLVI	38,8	40,4	23,6	1,71	0,04	1,45	36,1	57,2	20,4	2,80	16,8	— 3,2
		CXLVII	38,9	38,4	17,2	2,29	0,01	1,30	37,6	62,4	17,2	3,62	16,4	— 1,6
Analyses simultanées	S. car.	S. jug.	38,9	45,2	13,6	3,25	0,01	1,30	37,6	53,6	18,1	2,96	15,2	+ 0,9
	S. car.													
	S. jug.													
	S. car.	S. jug.	38,1	34,6	21,3	1,62	0,02	1,40	34,5	44 »	20,8	2,11	9,4	— 0,5
	S. jug.													
					17,2	2,41				49,6	17,6	2,81	8 »	+ 0,4

C. Interprétation des analyses et comparaison des faits qu'elles démontrent.

De la lecture des cinq expériences que nous avons faites, *sur les modifications des gaz expirés*, et de l'examen de notre tableau, il ressort d'abord que, pendant le sommeil de la morphine, la proportion d'acide carbonique diminue et la proportion d'oxygène augmente, dans les gaz de l'expiration. Il s'ensuit donc que *l'animal emprunte moins d'oxygène à l'atmosphère et exhale moins d'acide carbonique*.

C'est une confirmation des résultats contenus dans les expériences, déjà anciennes, de H. von Bœck et J. Bauer, qui, chez le chien, ont constaté, comme nous, que, sous l'influence de la morphine, les échanges pulmonaires diminuent notablement. Dans un tableau, où se trouvent résumés leurs essais, on voit diminuer la proportion de vapeur d'eau et d'acide carbonique exhalés, la quantité d'oxygène absorbé.

Dans ses recherches eudiométriques, Valentin est arrivé aussi aux mêmes conclusions ; il a constaté que si, dans certaines conditions, la proportion d'acide carbonique exhalé peut augmenter, la quantité d'oxygène absorbé diminue constamment, et dans un rapport qui paraît proportionnel à la dose. Il est utile de rappeler que Valentin opérait sur la grenouille, mais il n'en est pas moins intéressant de faire remarquer que, dans tous les essais où il a employé la morphine, à doses un peu élevées ou à doses toxiques, il a toujours vu l'acide carbonique diminuer considérablement.

Fubini a multiplié ses expériences et a étudié, comparativement, l'influence des principaux alcaloïdes de l'opium sur les phénomènes chimiques de la respiration. En ce qui se rapporte à la morphine, Fubini, sur le chien et sur le lapin, a constaté la diminution de l'exhalation pulmonaire de l'acide carbonique, dans le rapport de 100 : 51, pour le chien ; 100 : 53, pour le lapin.

Enfin Gréhant, opérant avec toute la rigueur qu'il a apportée dans les recherches de cette nature, a démontré que, pendant le sommeil morphinique profond d'un chien, la quantité d'acide carbonique exhalé peut être environ trois fois moindre qu'à l'état normal.

Dans une expérience de Gréhant, chez un chien de 15 kg. 600 ; à l'état normal, 50 litres d'air ont enlevé au poumon, en 7,35 minutes, 2 gr. 64 d'acide carbonique. Une demi-heure après une injection de morphine, à raison de 2 centigrammes par kilogramme, l'animal étant profondément endormi, on a fait encore passer 50 litres d'air dans le poumon ; l'expérience a duré cette fois 18,15 minutes et l'acide carbonique exhalé n'était que de 2 gr. 45.

En cherchant quelle est la quantité de ce gaz qui, *dans le même temps*, aurait été éliminée, à l'état de veille, on trouve 6 gr. 356, c'est-à-dire le triple de la quantité trouvée pendant la narcose.

Non seulement, dans cette expérience, on trouve une diminution dans la proportion d'acide carbonique exhalé, mais un excellent exemple de la modération des échanges gazeux et du ralentissement de la ventilation pulmonaire, chez les chiens morphinisés. En effet, pour faire passer 50 litres d'air dans le poumon,

pendant le sommeil, il faut un temps près de deux fois et demie plus considérable, qu'avant l'injection médicamenteuse.

Enfin, se basant sur les résultats de son analyse, Gréhanl ajoute : « Si l'on admet, ce qui paraît rationnel, que la quantité d'acide carbonique qui se forme, dans tout l'organisme, en un certain temps, est égale à celle qui est rejetée par les poumons, dans le même temps, l'activité de la production de ce gaz dans les tissus, pendant le sommeil, provoqué par 2 centigrammes par kilogramme de morphine, serait trois fois moindre qu'à l'état de veille. » Mais il ajoute : « Cette conclusion ne peut être exacte qu'à une condition, c'est que l'acide carbonique ne s'accumule point dans le sang ou dans les tissus pendant le sommeil artificiel. »

Cette réserve, très judicieuse, devait être faite et nos analyses des gaz du sang démontrent combien Gréhanl avait raison de ne pas l'oublier.

Pour le moment, de nos recherches personnelles et des travaux que nous venons de citer, un fait essentiel ressort clairement : c'est la diminution de l'acide carbonique exhalé et de l'oxygène absorbé par la surface pulmonaire des animaux endormis par la morphine.

Nous ajouterons qu'il ne paraît pas y avoir, dans la limite des doses physiologiques, de proportionnalité appréciable entre cette modification des échanges gazeux, d'une part, la dose de morphine injectée, la durée du sommeil, le nombre de respirations et la baisse de température, d'autre part.

Si, maintenant, nous comparons l'acide carbonique exhalé à l'oxygène absorbé, nous constatons que le

rapport $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}}$ se modifie et, dans chaque expérience, prend, pendant la narcose, une valeur supérieure à celle qu'il a pendant l'état de veille.

C'est un phénomène constant qui nous démontre que, chez les animaux endormis par la morphine, la diminution de l'acide carbonique est proportionnellement moins grande que la diminution de l'oxygène absorbé.

Mais il est utile de mettre ces modifications des gaz expirés en rapport avec celles que nous avons trouvées du côté *des gaz du sang*.

D'après les chiffres des expériences que nous avons reproduites plus haut, on voit d'abord que, soit dans le sang artériel, soit dans le sang veineux, la proportion d'acide carbonique, contenue dans le sang d'un animal morphinisé, est toujours supérieure à celle que l'on trouve chez le même animal à l'état de veille.

Pour l'oxygène, c'est habituellement l'inverse; la proportion de ce gaz que l'on trouve, dans le sang d'un sujet narcotisé, est le plus souvent inférieure à celle qui existe avant le sommeil, chez le même sujet, *mais ce n'est pas aussi constant*.

Dans nos quatorze analyses, nous avons eu quatre exceptions.

Dans l'expérience CXLI, nous avons eu 0 c.c. 4 en plus, sur la proportion d'oxygène contenue dans le sang de la jugulaire, avant morphinisation.

Dans l'expérience CXLVII, l'augmentation du chiffre a porté, à la fois, sur le sang carotidien et sur le sang de

la jugulaire; mais la différence était beaucoup plus considérable dans celui-ci, 2 c.c. 8, que dans celui-là 0 c.c. 9.

Enfin, dans l'expérience CXLIX, la proportion d'oxygène a baissé de 0 c.c. 5 dans le sang artériel et s'est élevée de 0 c.c. 4 dans le sang veineux.

Ces dernières constatations nous paraissent intéressantes, d'abord parce qu'elles démontrent que, même avec une élévation notable du taux de l'acide carbonique, le chiffre de l'oxygène peut augmenter dans le sang, pendant la narcose; ensuite, parce que cette augmentation, quand elle existe, paraissant plus importante dans le sang veineux que dans le sang artériel, on peut y trouver un argument en faveur du ralentissement des combustions.

En résumé, abstraction faite de ces cas exceptionnels, nous restons en présence du résultat général suivant:

Pendant le sommeil de la morphine, il y a *toujours* augmentation de l'acide carbonique et, *le plus souvent mais non toujours*, diminution de l'oxygène contenu dans le sang.

Dans les travaux antérieurs aux nôtres, nous n'avons pas trouvé de recherches bien complètes sur cette question.

Ch. Bohr a simplement constaté que les différences, entre le sang artériel et le sang veineux, sont de même ordre qu'à l'état physiologique; mais il dit, de plus, avoir observé que, dans l'empoisonnement par la morphine, il y a augmentation de la teneur spécifique du sang artériel en oxygène.

Beaucoup plus intéressante, à notre point de vue, est l'unique expérience qui figure dans l'important travail, publié en 1871-1872, par Mathieu et Urbain. Nous tenons à en donner le résultat et les chiffres parce qu'ils concordent absolument avec les nôtres :

Une prise de sang carotidien est faite à un chien, ayant 39°3 de température rectale et 15 respirations par minute ; après extraction des gaz, on injecte, hypodermiquement, 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Les auteurs ne disent pas quelle a été la durée du sommeil, mais ils remarquent qu'au moment de la deuxième prise de sang, le sujet a 38°6 et respire 14 fois par minute.

L'analyse des gaz leur a donné, pour 100 volumes de sang, les résultats suivants :

	Avant.	Pendant le sommeil.
Acide carbonique.	49 c.c. 53	53 c.c. 26
Oxygène. . . .	26 c.c. 05	22 c.c. 32
	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 1,90$	$\frac{\text{CO}^2}{\text{O}} = 2 \text{ c.c. } 38$

Cette unique expérience, que confirment les nôtres, conduit à la même conclusion essentielle.

Par contre, nous ne comprenons pas, dans quelles conditions Ewald a pu se placer, pour voir que, chez les chiens profondément endormis par la morphine, la richesse du sang en oxygène, diminue de moitié et plus, tandis que la proportion d'acide carbonique reste normale.

Sans indiquer la source du renseignement, le professeur Hayem dit, à propos des diverses modifications physiologiques produites par la morphine, que l'analyse des gaz du sang a montré une diminution de

moitié pour l'oxygène, et une légère augmentation de l'acide carbonique, ce qui nous paraît être l'expression, un peu modifiée quant au CO^2 , des conclusions d'Ewald.

Enfin, dans le *Traité de thérapeutique* du professeur Soulier, nous trouvons exprimée une opinion de Binz conforme à nos résultats d'analyses, quant à l'augmentation du CO^2 , car il y est dit que : « *quelque chargé d'acide carbonique que soit le sang*, les convulsions de l'asphyxie sont impossibles, parce que les centres moteurs sont paralysés. »

Nos recherches indiquent exactement quelles sont les modifications réelles que subissent les gaz du sang, pendant le sommeil de la morphine. On peut d'ailleurs y trouver d'autres renseignements utiles.

Et d'abord, abstraction faite toujours des circonstances où la proportion d'oxygène s'est élevée par rapport à l'état normal et, à part une exception (exp. CXLIII), où le chiffre de l'oxygène, en moins, est supérieur à celui de l'acide carbonique, en plus, on peut constater que la proportion d'acide carbonique, qu'on trouve en plus dans le sang, pendant le sommeil, est généralement très supérieure à la quantité d'oxygène qu'il y a en moins, dans les mêmes conditions.

La moyenne donne 10 c. c. 1, en plus, pour CO^2 , 2 centimètres cubes, en moins, pour l'oxygène.

En outre, dans tous les cas, nous avons vu le rapport $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}}$ s'élever d'une façon notable, pendant la narcose morphinique, ce qui contribue à démontrer qu'en toute circonstance, proportionnellement à l'oxygène,

qui diminue peu ou parfois augmente, il y a une réelle accumulation d'acide carbonique dans le sang des animaux endormis par la morphine.

En rapprochant les chiffres que nous avons obtenus, dans l'analyse des gaz expirés, de ceux qui nous ont été fournis par l'analyse des gaz du sang, nous constatons qu'en regard de la diminution de l'acide carbonique exhalé par la trachée il y a une accumulation de l'acide carbonique dans le sang, ce qui immédiatement conduit à rechercher, la cause de cette modification, dans une insuffisance des échanges et de la ventilation pulmonaire; *peut-être?* liée à une diminution du pouvoir absorbant normal du sang pour l'oxygène.

Au premier abord, cette explication se présente comme très acceptable, étant donné : 1° ce que nous avons vu, plus haut, relativement aux modifications du rythme de la respiration et à la diminution de la proportion de gaz introduite dans le poumon, en un temps donné (voir p. 488 et 519); 2° le fait, non moins évident, de l'exagération de la proportion de CO^2 , même dans le sang qui revient du poumon.

D'ailleurs, les expériences de Vierordt et Valentin ont, depuis longtemps, établi que la quantité de CO^2 , éliminée par les voies respiratoires, est d'autant plus faible que les mouvements de la respiration sont plus lents.

Cependant, à elle seule, cette raison ne paraît pas devoir suffire, car, pendant l'anesthésie vraie, les mouvements respiratoires sont également plus lents, les échanges gazeux intra-pulmonaires sont modérés et, malgré cela, comme l'a observé notre excellent maître,

M. Arloing, l'acide carbonique diminue et l'oxygène augmente, dans le sang d'un chien profondément anesthésié par l'éther, le chloroforme ou le chloral.

Mais il y a une différence évidente, entre un sujet en état d'anesthésie parfaite et un sujet simplement narcotisé. Le premier est dans le repos absolu; chez lui, toutes les fonctions de la vie de relation sont suspendues; les fonctions des hémisphères cérébraux, celles de la protubérance, du bulbe ou de la moelle, comme organes de sensibilité et excito-moteurs, ont totalement disparu; le sommeil, l'insensibilité, l'immobilité, la résolution musculaire ont atteint leur maximum; seuls, les centres bulbaires et les nerfs qui dominent les actes de la vie végétative veillent encore.

On comprend facilement que, dans ce cas-là, la combustion du carbone, dans le réseau capillaire général soit assez réduite, pour que l'acide carbonique diminue et que l'oxygène s'accumule dans le sang, malgré les modifications que subissent les échanges pulmonaires.

Chez le sujet endormi par la morphine, les fonctions du cerveau sont les premières et, surtout, les plus profondément troublées. L'influence déprimante qu'elles éprouvent, et qui se généralise en partie sur les autres départements du système nerveux, n'équivaut pas à une suspension complète de toute activité.

À l'occasion d'une excitation, l'animal peut se réveiller; il peut se déplacer et fuir jusqu'à ce que, retrouvant le calme extérieur qui lui convient, il lui soit possible de céder au sommeil et de retrouver son repos interrompu.

D'ailleurs ce réveil n'est pas normal ; c'est un *réveil irritable*, car il est certain que, pendant la narcose morphinique, l'hyperexcitabilité réflexe des centres bulbo-médullaires est plutôt augmentée.

Dans tous les cas, l'anesthésie proprement dite n'est pas obtenue et il n'y a pas la moindre apparence de résolution musculaire. Cette dernière particularité offre, dans le cas présent, un intérêt réel, car si l'on veut bien se souvenir que Cl. Bernard a démontré qu'il suffit de supprimer la tonicité musculaire, par la section des nerfs moteurs, pour voir la proportion d'oxygène augmenter dans le sang veineux, on comprend que la réciproque puisse être vraie et que la conservation de cette tonicité suffise à consommer une partie de l'oxygène et à accumuler, dans le sang, une proportion d'acide carbonique d'autant plus grande que la respiration est simultanément ralentie et l'exhalation pulmonaire modérée.

Pendant le sommeil de la morphine, les centres bulbaires conservent, en grande partie, leur activité surtout en ce qui se rapporte aux actes de la vie végétative ; leur influence stimulante, sur les phénomènes de combustions interstitielles, universellement reconnue par les physiologistes, ne disparaissent probablement pas complètement, de telle sorte que, même en l'absence de tout mouvement apparent, on peut admettre que les échanges ne sont pas suspendus.

D'ailleurs, avec les anesthésiques eux-mêmes et particulièrement avec le chloral, on a pu obtenir des modifications des gaz du sang semblables à celles que produit l'hypnose morphinique. Il a suffi, pour cela, de

les administrer à doses faibles, produisant simplement un calme profond, sans anesthésie, ni résolution musculaire.

M. Arloing a tout spécialement attiré l'attention sur ce point, et dans une de ses expériences, où il a gradué l'administration du chloral, pour suivre pas à pas les modifications des gaz du sang, pendant que l'animal passait de l'état normal dans l'hypnotisme et de l'hypnotisme dans l'anesthésie, il a vu, dans la première phase, le rapport $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}}$ augmenter manifestement, pour diminuer ensuite, à partir du moment où s'est établie l'anesthésie confirmée.

Il semble donc évident qu'au point de vue de la teneur du sang en gaz, il y a, par rapport à l'état normal, entre l'état d'anesthésie vraie et l'état de sommeil hypnotique simple, une différence bien tranchée, qui se traduit par des modifications exactement inverses.

Pendant l'hypnose médicamenteuse, l'acide carbonique augmente *constamment*, et la proportion d'oxygène diminue *habituellement*; mais le rapport $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}}$ s'élève toujours.

Pendant l'anesthésie, l'acide carbonique diminue et la proportion d'oxygène augmente; le rapport $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}}$ baisse.

Nous devons à la vérité d'ajouter, cependant, que quelques auteurs (P. Bert, Mathieu et Urbain, de Saint-Martin, Olivier et Garrett), qui, comme M. Arloing,

se sont occupés des modifications des gaz du sang, pendant l'anesthésie, sont arrivés à des conclusions différentes et ont tous constaté une diminution d'oxygène et une augmentation de CO^2 , proportionnelle à la durée et à la profondeur de l'anesthésie, résultats qui seraient alors conformes à ce que nous avons vu, pendant le sommeil morphinique.

Enfin, il nous paraît intéressant de rappeler, en terminant, que, d'après les analyses du professeur R. Dubois, il y a aussi, par rapport à l'état de veille, une notable augmentation de CO^2 dans le sang de la marmotte en état de torpeur hibernale

III. QUELQUES MOTS SUR LES MODIFICATIONS DE LA TEMPÉRATURE PENDANT LE SOMMEIL DE LA MORPHINE

La baisse de température qui accompagne le sommeil morphinique est un fait trop classique pour qu'à son sujet nous nous engagions dans un exposé bibliographique quelconque.

Nous rappellerons seulement que, dans son livre sur la *Chaleur animale*, Ch. Richet y est revenu, en apportant des arguments explicatifs de son mécanisme, et que Pachon a entrepris des expériences particulières, en vue de rechercher les relations qui peuvent exister, entre l'hypothermie de la morphine et les modifications de la respiration.

Observant des animaux, chiens ou lapins, qu'il soumettait à des injections intra-péritonéales de morphine, Pachon a produit des courbes où l'on voit la

température baisser de : 3°5, en 1 h. 40 (chien); 3°9, en 30 minutes (jeune chien); 3 degrés, en 1 h. 15 (chien); 2°7, en 4 h. 40 (lapin) et 2°5, en 1 h. 10 (chien).

Nous avons entrepris nous-même quatre expériences de même nature, avec l'intention de les poursuivre un temps assez long, pour voir, approximativement, quelle est la durée de l'hypothermie consécutive à une injection hypnotique de morphine.

EXPÉRIENCE CL (8 novembre 1897).

On met quatre chiens en expérience, pour étudier les modifications de la température, pendant le sommeil de la morphine, faisant les observations aux mêmes heures et les renouvelant toutes les trente minutes.

A. — Chien de chasse, âgé, très gras; poids 21 kilogrammes. A 11 heures du matin, au moment de l'injection, la température est à 38°4. Le chlorhydrate de morphine est injecté sous la peau à raison de 1 centigramme par kilogramme. Le sommeil obtenu ne se signale par aucune particularité; il est classique, calme, avec tous ses caractères habituels. Les variations de température sont les suivantes :

8 novembre (11 heures du matin). — Au moment de l'injection, T. = 38°4.

11 h. 1/2 matin . .	38°	4 h. 1/2 soir . .	35°1
12 h. — . .	36°8	5 h. — . .	35°1
12 h. 1/2 — . .	36°7	5 h. 1/2 — . .	35°2
1 h. soir . .	36°1	6 h. — . .	35°4
1 h. 1/2 — . .	35°6	6 h. 1/2 — . .	35°4
2 h. — . .	35°2	7 h. — . .	35°6
2 h. 1/2 — . .	34°5	7 h. 1/2 — . .	35°5
3 h. — . .	34°3	8 h. — . .	35°6
3 h. 1/2 — . .	34°8	8 h. 1/2 — . .	35°7
4 h. — . .	34°9		

9 novembre. — L'animal n'est plus sous l'influence immédiate du narcotique, mais il reste couché et ne se déplace qu'avec peine, conservant l'attitude hyénoïde ; son facies est hébété. Dès 6 h. 1/2 du matin on reprend sa température :

6 h. 1/2 matin . . .	37°2	1 h. 1/2 soir. . . .	37°4
8 h. 1/2 — . . .	37°2	6 h. 1/2 — . . .	38°1

Le sujet est resté couché toute la journée ; le lendemain matin, 10 novembre, il a 38°7.

B. — Gros chien, adulte, pesant 31 kilogrammes. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 1 centigramme par kilogramme. L'animal a été parfaitement endormi, mais, pendant la durée de la narcose, il est resté très hyperexcitable et se réveillait brusquement au moindre bruit. De plus, pendant la première heure, il a eu de la polypnée.

8 novembre (11 heures du matin). — Au moment de l'injection, température, 38°9.

11 h. 1/2 matin. . .	37°5	4 h. 1/2 soir. . . .	35°9
12 h. — . . .	37°2	5 h. — . . .	35°9
12 h. 1/2 — . . .	36°6	5 h. 1/2 — . . .	36°
1 h. soir. . . .	36°2	6 h. — . . .	36°
1 h. 1/2 — . . .	35°7	6 h. 1/2 — . . .	36°
2 h. — . . .	35°6	7 h. — . . .	36°2
2 h. 1/2 — . . .	35°3	7 h. 1/2 — . . .	36°2
3 h. — . . .	35°1	8 h. — . . .	36°
3 h. 1/2 — . . .	35°8	8 h. 1/2 — . . .	35°8
4 h. — . . .	35°7		

9 novembre. — L'animal est très déprimé, mais il est réveillé. Il a perdu son hyperexcitabilité de la veille et reste couché toute la journée.

6 h. 1/2 matin . . .	36°2	4 h. 1/2 soir. . . .	37°2
8 h. 1/2 — . . .	36°4	6 h. 1/2 — . . .	38°
1 h. 1/2 soir . . .	36°8		

10 novembre. — Le même chien complètement rétabli, a 38°1, à 8 h. 1/2 du matin.

C. — Petit chien de chasse, jeune et maigre, 8 à 9 mois. 8 kilogrammes. Ce petit animal, soumis à une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 1 centigramme par kilogramme, a été lourdement et profondément endormi. Pendant toute la première journée, il a conservé une immobilité absolue, ne faisant que pousser des plaintes quand on l'excitait.

8 novembre (11 heures du matin). — Au moment de l'injection, T. = 38°8.

11 h. 1/2 matin. . .	37°8	4 h. 1/2 soir . . .	32°5
12 h. — . . .	37°3	5 h. — . . .	32°
12 h. 1/2 — . . .	34°9	5 h. 1/2 — . . .	33°1
1 h. soir . . .	34°5	6 h. — . . .	33°1
1 h. 1/2 — . . .	34°	6 h. 1/2 — . . .	33°1
2 h. — . . .	33°2	7 h. — . . .	33°5
2 h. 1/2 — . . .	31°5	7 h. 1/2 — . . .	34°
3 h. — . . .	31°5	8 h. — . . .	33°5
3 h. 1/2 — . . .	32°2	8 h. 1/2 — . . .	33°5
4 h. — . . .	32°3		

9 novembre. — Le petit chien paraît encore sous l'influence d'une demi-narcose ; cependant, quand on le stimule, il relève la tête en plaignant. Il a le facies hébété, la langue pendante. Ce n'est que vers le milieu du jour qu'il a paru se remettre un peu.

6 h. 1/2 matin . . .	36°2	4 h. 1/2 soir . . .	37°6
8 h. 1/2 — . . .	37°2	6 h. 1/2 — . . .	37°7
1 h. 1/2 soir . . .	37°7		

10 novembre. — Le petit animal est rétabli ; il est craintif, mais il répond aux caresses et cherche à manger. A 8 h. 1/2 du matin sa température est à 39°2.

D. — Chien loulou, adulte, 15 kilogrammes. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 2 centigrammes par kilogramme. Un peu de polypnée, pendant les trente premières minutes ; mais sommeil calme et très classique. Aucune particularité à signaler.

8 novembre (11 heures du matin). — Au moment de l'injection, température 39°4.

11 h. 1/2 matin. . .	37°9	4 h. 1/2 soir . . .	35°7
12 h. — . . .	36°8	5 h. — . . .	35°8
12 h. 1/2 — . . .	36°2	5 h. 1/2 — . . .	36°4
1 h. soir . . .	36°1	6 h. — . . .	36°
1 h. 1/2 — . . .	35°8	6 h. 1/2 — . . .	36°
2 h. — . . .	35°2	7 h. — . . .	36°2
2 h. 1/2 — . . .	35°1	7 h. 1/2 — . . .	35°7
3 h. — . . .	35°1	8 h. — . . .	35°7
3 h. 1/2 — . . .	35°4	8 h. 1/2 — . . .	35°8
4 h. — . . .	35°6		

9 novembre. — Le chien est réveillé, mais dans un état d'abrutissement complet. Il est incapable de rester debout et conserve une attitude hyénoïde très accusée.

6 h. 1/2 matin . . .	37°2	4 h. 1/2 soir . . .	37°6
8 h. 1/2 — . . .	37°2	6 h. 1/2 — . . .	37°8
1 h. 1/2 soir . . .	37°6		

10 novembre (8 h. 1/2 du matin). — La température du même chien ne dépasse pas 37°9

Nous ne citons que cette expérience, dont les résultats, spécialement consignés en vue de l'étude des modifications de la température, confirment ceux que nous avons obtenus dans d'autres essais poursuivis dans un but différent.

Voici d'ailleurs les principaux faits qui en ressortent :

Le chien A a atteint sa température la plus basse, au bout de la quatrième heure, avec une différence de $4^{\circ}1$ en moins sur l'état normal. A partir de ce moment, la température s'est relevée peu à peu, mais, après la neuvième heure, elle était encore inférieure de $2^{\circ}7$.

Le chien B a atteint sa température la plus basse, au bout de la quatrième heure également, avec une différence de $3^{\circ}8$ en moins, sur l'état normal. A partir de ce moment la courbe s'est un peu relevée, conservant des oscillations constantes en plus ou en moins.

Neuf heures et demie après l'injection, on trouve encore une différence de $3^{\circ}1$ en dessous.

Le jeune chien C est tombé à $7^{\circ}5$ en dessous de sa température normale, trois heures et demie environ après l'injection. Il a presque toujours conservé un niveau inférieur, quoique remontant un peu, après ce minimum; mais il y avait encore $5^{\circ}3$ de différence, après la neuvième heure.

Le chien D a atteint sa température la plus basse, entre la troisième et la quatrième heure, avec une différence de $4^{\circ}3$ en moins, sur l'état normal. A partir de ce moment, la température s'est un peu relevée, mais était encore inférieure de $3^{\circ}6$ après la neuvième heure.

C'est donc, généralement, autour de la quatrième heure que les chiens morphinisés atteignent leur température la plus basse; après, leur courbe a des tentatives à se relever un peu, mais elle le fait lentement,

parfois avec des oscillations en plus et en moins, qui la maintiennent un certain temps autour d'un niveau inférieur.

On peut voir du reste, chez les quatre sujets, que le lendemain matin, soit dix-neuf heures après la médication, l'influence hypothermisante se faisait encore sentir, bien que d'une façon généralement plus modérée.

De plus, il est intéressant de constater combien la baisse de température a été rapide et considérable, chez le tout jeune chien de l'expérience C, qui, comme les deux précédents, n'avait reçu pourtant que 1 centigramme de morphine par kilogramme.

C'est un résultat conforme à celui que d'autres auteurs, Richet et Pachon notamment, ont obtenu et sur lequel on a très justement attiré l'attention. Il confirme la très grande impressionnabilité des jeunes organismes à l'action des opiacés.

Bref, l'action hypothermisante de la morphine est fort remarquable et peut avoir, parfois, une importance considérable. Quelles en sont les causes ?

On a d'abord dit que la morphine exerce un effet direct sur la thermogénèse ; Pachon a entrepris des expériences calorimétriques qui confirment le fait. Mais, pour nous en tenir à ce que nous avons vu nous-mêmes, nous rappellerons ici nos analyses comparatives du sang artériel et du sang veineux, qui démontrent directement que, pendant la narcose, les oxydations organiques sont modérées.

Le tableau suivant contient ceux de nos résultats qu'on peut apporter à l'appui :

NUMÉRO des EXPÉRIENCES	AVANT MORPHINISATION par rapport au sang artériel, on trouve : DANS LE SANG VEINEUX		PENDANT LA NARCOSE par rapport au sang artériel, on trouve : DANS LE SANG VEINEUX	
	Oxygène en moins	CO ² en plus	Oxygène en moins	CO ² en plus
CXLVI	^{cc} 4,8	^{cc} 5,6	^{cc} 3,2	^{cc} 5,2
CXLVII	3,6	6,8	1,7	6,4
CXLIX	4,1	7	3,2	5,6

La comparaison des chiffres ci-dessus est suffisamment éloquente et démontre bien que, pendant la narcose morphinique, il se consomme moins d'oxygène et il y a moins d'acide carbonique formé, dans le réseau capillaire général.

Par conséquent, les combustions sont modérées et l'animal produit moins de chaleur. Mais ce n'est pas la seule raison du refroidissement; car, à côté de cette production moindre de calorique, il y a des causes multiples qui font perdre de la chaleur au sujet.

L'hypotension artérielle, l'inertie du système vasomoteur, qui accumulent le sang à la périphérie et produisent de véritable stase, font qu'une quantité plus considérable de sang vient se refroidir au contact de l'atmosphère et des corps extérieurs. Aussi peut-on, dans une certaine mesure, atténuer l'effet de ce facteur important et modérer la baisse de température, en laissant l'animal dans un endroit chaud. Les conditions

inverses sont particulièrement défavorables, et l'hypothermie s'exagère toutes les fois que le sujet s'endort et reste dans un endroit froid.

Cependant, à moins d'une imprégnation médicamenteuse trop forte, comme les centres réflexes n'ont point perdu leur activité, le sujet morphinisé peut lutter contre le refroidissement et maintenir sa température à un niveau, qui varie d'ailleurs avec sa résistance et le minimum qu'il a atteint dans les trois ou quatre premières heures.

Quoi qu'il en soit, Ch. Richet a admis que l'animal en sommeil hypnotique se refroidit par rayonnement périphérique, et cela proportionnellement à sa surface, tandis qu'il ne produit de la chaleur que proportionnellement à son poids. Un animal se refroidira donc d'autant plus que, pour un kilogramme de son poids, sa surface sera plus grande. C'est le cas des petits chiens.

Une autre cause de refroidissement se trouve encore dans l'immobilité du sommeil et le repos musculaire; nous disons le repos et non la résolution des muscles, car ceux-ci n'ont pas perdu leur activité; leur tonicité est conservée et nous avons vu que c'est une des raisons qui, jointe à l'insuffisance de ventilation pulmonaire, contribue probablement à accumuler de l'acide carbonique dans le sang.

Enfin, la présence même d'un excès d'acide carbonique dans le sang, ne pourrait-elle pas contribuer, dans une certaine mesure, au refroidissement qui accompagne le sommeil de la morphine?

CHAPITRE V

INFLUENCE DE LA MORPHINE ET DE L'APOMORPHINE SUR LES SÉCRÉTIONS

La morphine, surtout l'opium, sont considérés généralement comme des agents modérant les sécrétions, cependant quelques distinctions sont faites et nous les rappellerons sommairement, en nous limitant exclusivement à la morphine.

Chez l'homme, on admet qu'à part un peu de salivations au début (Calvet, p. 38-39), très exceptionnelle, il est vrai, et surtout appréciable avec les faibles doses, l'atténuation ou la cessation de la sécrétion salivaire est la règle, dans le morphinisme aigu ou chronique. En revanche, il est non moins certain que la sécrétion de la sueur est notablement augmentée et que cette hypersécrétion s'accompagne d'un abaissement de la sécrétion rénale. Quant aux glandes intestinales, on n'est pas renseigné aussi directement, mais il semble probable que la morphine a sur elles une action modératrice que, du reste, la plupart des auteurs sont presque unanimes à lui accorder.

Enfin, les expériences de Rossbach et Aschenbrandt démontrent que non seulement la morphine diminue l'impressionnabilité réflexe de la muqueuse trachéale, mais aussi les sécrétions de cette même muqueuse.

Chez les animaux, les documents que l'on possède sur cette question sont moins nombreux ; cependant, la plupart des expérimentateurs n'ont pas manqué de signaler l'hypersécrétion salivaire que produit la morphine, chez le chien.

Nous avons étudié, comparativement, chez les animaux des différentes espèces domestiques, en nous efforçant d'en déterminer le mécanisme essentiel, l'action de la morphine sur les glandes salivaires et sudoripares, et voici, sommairement, ce que nous avons constaté :

1^o Chez le chien, la salivation se montre au début de la morphinisation ; elle persiste d'autant plus longtemps que la dose est plus faible et disparaît pendant la phase de sommeil. C'est là l'effet le plus habituel ; celui que l'on peut observer aux doses physiologiques et moyennement élevées ; mais, quand le médicament a été injecté à doses élevées, capables de provoquer les manifestations convulsivantes, décrites plus haut, on peut voir, au moment des crises, la salivation réapparaître, avec exagération, et rendre la bouche mousseuse pendant les accès épileptiformes. C'est une particularité que nous avons observée bien souvent et sur laquelle nous attirons tout spécialement l'attention, en raison de l'intérêt qu'elle peut présenter, quant à son mécanisme et aux comparaisons que l'on peut faire avec ce qui se passe chez les autres animaux.

2^o Chez le bœuf, la chèvre, le mouton, le porc et le chat, l'exagération de la sécrétion salivaire est le phénomène dominant. Elle persiste pendant toute la durée de l'action, parfois avec une intensité vraiment extra-

ordinaire, et elle est d'autant plus accusée que la dose d'alcaloïde est plus forte.

C'est chez le bœuf que l'hypersécrétion de la salive est le plus exagérée. Elle apparaît vingt minutes environ après l'injection hypodermique, pour se continuer pendant toute la durée des effets, et, quand on injecte des doses un peu fortes, elle est tellement augmentée que, comme importance, elle n'est pas inférieure à celle que produit la pilocarpine.

3° Chez les solipèdes, cheval et âne, le sialisme est remplacé par une sudation abondante; c'est cette dernière qui, parmi les modifications sécrétoires, est la plus nette et la plus constante, chez ces animaux, surtout quand on administre des doses fortes d'alcaloïde; particularité qu'ont signalée aussi Kaufmann et Fröhner.

Il y a donc, suivant les espèces, des différences d'électivité glandulaires apparentes mais difficiles à comprendre; cependant, à ce sujet, on ne peut pas s'empêcher de faire remarquer, que, physiologiquement l'homme et le cheval sont ceux des mammifères chez lesquels l'activité normale des glandes sudoripares s'observe le mieux, tandis que, chez les autres espèces, prédomine l'activité des glandes salivaires.

En résumé, pour nous en tenir aux animaux qui nous ont surtout intéressé, nous voyons que les chiens salivent au début, que le bœuf, la chèvre, le mouton, le porc et le chat salivent pendant toute la durée de la morphinisation, tandis que les solipèdes transpirent abondamment.

Si l'on recherche le mécanisme de ces actions sécré-

toires, on voit que l'on ne doit pas accepter exclusivement et sans réserve l'explication, actuellement en faveur dans les classiques, de ceux qui prétendent que la salivation et la sudation morphiniques sont des effets de contact glandulaire ou d'élimination simple.

En effet, certains auteurs pensent qu'il s'agit là d'une action d'élimination, d'autant plus que Rosenthal dit avoir constaté que la morphine est éliminée par la salive, en quantité assez notable, alors même que les doses injectées sont faibles. A côté de cette affirmation on ne peut se dispenser de rappeler que Cazeneuve, au contraire, n'a pas pu réussir à déceler la présence de l'alcaloïde dans la salive des chiens que morphinisait Calvet.

Mais, en admettant que cette élimination soit vérifiée, elle ne suffirait pas pour faire croire à une action excitante locale de la morphine sur les éléments sécréteurs des glandes salivaires, car il est des muqueuses pourvues de glandes, que cet alcaloïde traverse certainement et dont il paraît plutôt modérer les sécrétions.

C'est le cas de la muqueuse stomacale par exemple, qui, apparemment, sert de porte de sortie à la morphine qu'on introduit sous la peau (E. Vogt, Marmé, Leineweber, K. Alt, Hitzig, Kendidoff, Binet, Bongers) et dont les sécrétions sont plutôt diminuées ou taries.

D'ailleurs, à propos de l'élimination de la morphine par l'estomac, il est utile de faire remarquer que, tandis qu'Alt signale cette élimination comme rapide, lui

accorde une grande importance en lui attribuant les vomissements et une part certaine dans les manifestations toxiques, P. Binét, dans le laboratoire de Prévost, est arrivé à conclure que la morphine ne passe qu'en très faible proportion par la muqueuse stomacale, et que les lavages répétés de l'estomac ne peuvent pas modifier sensiblement l'intoxication par cet alcaloïde.

Nous croyons donc que, même en admettant la possibilité de l'élimination de la morphine par les glandes salivaires, ce n'est pas dans une action directe sur les éléments glandulaires qu'il faut rechercher la cause de l'hypersécrétion produite ; tout au plus cette élimination pourrait-elle permettre d'invoquer une action réflexe, provenant de l'impression locale produite par l'alcaloïde, apporté au contact de la muqueuse buccale.

Mais ce mécanisme ne peut pas s'appliquer à la suractivité fonctionnelle des glandes sudoripares, chez les sujets que la morphine fait transpirer, et comme ; d'autre part, il n'y a pas lieu d'admettre des effets primitifs différents pour chaque glande, nous croyons que, pour la majeure partie des effets excito-sécrétoires qu'elle détermine, avec des modalités variables suivant les espèces, la morphine agit surtout comme modificateur central, à la façon de l'apocodéine, dont nous avons fait antérieurement l'histoire pharmacodynamique.

Voici d'ailleurs des expériences qui nous confirment absolument dans notre manière de voir.

EXPÉRIENCE CLI (4 mai 1895).

Sur un chien, nous découvrons le canal de Warthon et isolons complètement la corde du tympan. Une canule est introduite dans le canal et le nerf est sectionné. Ceci fait, nous injectons, hypodermiquement, une solution de chlorhydrate de morphine, 1 centigramme par kilogramme.

Nous avons vu, au début de l'action, la salive affluer dans la bouche du sujet et s'écouler sur la table, pendant que la sécrétion de la sous-maxillaire dont le nerf était coupé n'était pas modifiée.

EXPÉRIENCE CLII (5 mai 1895).

Pour rendre l'expérience plus démonstrative, nous pratiquons, sur un chien, une double fistule sous-maxillaire et introduisons une canule dans chaque canal de Warthon, isolé et ouvert. A droite, on sépare et sectionne la corde du tympan, respectant absolument celle du côté gauche.

L'expérience ainsi préparée, une injection hypodermique de morphine est pratiquée, à la dose de 1 centigramme par kilogramme.

La salivation a été très nettement exagérée du côté gauche, dont le nerf était intact; un liquide clair et d'une fluidité presque aqueuse, s'était d'abord écoulé par la canule, introduite dans le canal, puis ce liquide est devenu visqueux et a pris tous les caractères de la salive sous-maxillaire.

Du côté droit, correspondant à la section de la corde, la sécrétion n'a pas été modifiée.

L'animal étant parfaitement endormi et l'écoulement salivaire s'étant considérablement modéré; nous nous sommes assuré qu'un hypercrinique, à *action périphérique*, pourrait encore agir sur les glandes, en injectant de la pilocarpine qui, à droite

comme à gauche, a parfaitement produit les effets qui lui sont habituels. Les deux canules se sont mises à fournir de la salive à jet presque continu.

Dans ces premières expériences, sur les glandes sous-maxillaires du chien, nous avons une excellente démonstration de l'origine centrale des effets excito-sécrétoires de la morphine.

Opérant sur la chèvre, dans des conditions absolument semblables, mais en faisant les fistules aux canaux de Stenon, avec section unilatérale du nerf excito-sécréteur de la parotide, qu'on atteint facilement le long du bord inférieur du maxillaire, nous avons obtenu des résultats identiques et confirmant les précédents.

On peut du reste se convaincre d'une autre façon que la morphine n'est pas un hydrotique local et que son transport immédiat, au contact des éléments glandulaires, ne suffit pas à provoquer la mise en activité de ceux-ci et l'exagération des sécrétions.

Il suffit pour cela, comme l'a fait M. le D^r Aubert, de se servir de l'électro-cataphorèse, pour déterminer une pénétration épidermique superficielle du médicament et le faire transporter, par le courant électrique, jusqu'au contact immédiat des glandes sudoripares d'une partie limitée de la surface cutanée.

On constate alors, par la méthode très élégante des empreintes sudorales, du même auteur, que la morphine ne modifie en rien l'activité des éléments au contact desquels elle a été portée, et surtout qu'elle ne provoque pas la sécrétion de la sueur.

Ce sont des expériences inédites, dont M. Aubert a bien voulu nous donner communication, expériences qui sont fort importantes, car elles démontrent, directement, que les effets excito-sécrétoires de la morphine ne s'exercent pas à la périphérie.

Il s'ensuit, par conséquent, comme nous le disions plus haut, que, dans ses actions excito-sécrétoires, la morphine agit essentiellement comme un modificateur central, impressionnant directement les centres bulbo-médullaires, peut-être cérébraux.

Dans tous les cas, il serait bien difficile d'expliquer, autrement que par des actions directes sur ces centres, l'automatisme qu'acquiert progressivement le système salivaire des chiens que l'on soumet, pendant longtemps, à des morphinisations quotidiennes et progressivement renforcées.

C'est un fait déjà signalé par Picard et Calvet, et que nous avons observé nous-même, en étudiant le morphinisme chronique chez le chien (Guinard et Devay).

Pendant une période de sept mois et demi, nous avons soumis un chien, jeune et vigoureux, à des injections journalières de chlorhydrate de morphine.

A la suite des premières injections, l'hypersécrétion salivaire apparaissait, après un temps suffisant pour que l'absorption du médicament ait pu se faire et pour que celui-ci ait eu tout le temps d'agir ; mais, bientôt, on a vu la salivation se rapprocher de plus en plus du moment de l'administration médicamenteuse, et, vers le douzième et le quatorzième jour, l'hypersécrétion coïncidait presque avec l'injection.

Le mouvement s'est accentué dans ce sens et, après un mois, l'animal se mettait à saliver avant même qu'on lui eût pratiqué sa piqure habituelle.

Il suffisait que la personne, chargée chaque jour de lui administrer la morphine, ouvrît la porte de sa loge, à l'heure prescrite, pour qu'immédiatement on vît s'écouler, par les commissures, une salive visqueuse, qui tombait sur le sol à jets filants, presque continus.

L'hypersalivation est devenue absolument automatique et, pendant toute la durée de l'expérience, elle n'a pas manqué une seule fois de se montrer avec le même caractère et la même régularité.

Il nous semble que l'état d'équilibre instable des centres excito-sécrétoires, conduisant à l'automatisme de leur fonctionnement, sous l'influence de la plus petite provocation, ne peut vraiment provenir que d'actions centrales directes, fréquemment renouvelées et répétées.

D'ailleurs Cl. Bernard, qui s'est occupé de l'action de la morphine sur les sécrétions et a, plus particulièrement, recherché la cause de leur tarissement, a fait des expériences, d'où il conclut à une action du médicament sur la cellule centrale d'où part le nerf excito-sécrétoire.

Apomorphine. — Les modifications sécrétoires, produites par l'apomorphine, rappellent beaucoup celles de la morphine ; cependant elles présentent quelques différences ou modalités, que nous signalerons brièvement.

Du reste, au cours des descriptions, que nous avons données plus haut, des effets apparents produits par les

sels d'apomorphine, chez les animaux de différentes espèces, les actions sécrétoires sont indiquées et nous avons vu que, chez le chien, le chlorhydrate cristallisé et le chlorhydrate amorphe excitent fréquemment, mais irrégulièrement, les sécrétions salivaires.

Chez les animaux des autres espèces, cheval, âne, bœuf, porc, chat, chèvre, lapin et cobaye, l'hypersécrétion salivaire est généralement beaucoup plus marquée que chez le chien et s'accompagne des mouvements des mâchoires, dont il a été question chaque fois qu'il s'agissait, particulièrement, d'un animal que le médicament ne fait pas vomir.

De plus, chez le cheval et chez l'âne, surtout aux doses un peu élevées, nous avons rappelé que l'apomorphine, comme la morphine, agissait sur les glandes sudoripares et provoquait une hypersécrétion de sueur assez notable, parfois exagérée.

Il y a là de nombreux points de ressemblance avec la morphine, mais voici quelques différences :

Chez le chien, l'hypersécrétion salivaire apomorphinique est irrégulière ; on ne l'observe pas, comme avec la morphine, au début de l'action et avec les doses physiologiques, sauf à la période prémonitoire du vomissement ; l'hypersalivation vraie, indépendante de la nausée, est un symptôme des doses fortes, elle accompagne les manifestations agitantes et convulsives.

Chez le même animal, nous avons observé aussi que les autres sécrétions n'étaient pas ou peu modifiées ; seules, les sécrétions bronchiques semblent légèrement exagérées, mais seulement dans les toutes dernières phases de la médication.

Nous avons également recherché le mécanisme suivant lequel se produisent les modifications sécrétoires, produites par l'apomorphine, et, comme pour la morphine, nous avons constaté d'abord, chez une chèvre, en faisant une fistule à chaque canal parotidien et en coupant, d'un côté, le nerf moteur glandulaire, que l'apomorphine agit comme un excitant central ; seule, la fistule correspondant au côté où le nerf est intact accuse une exagération de la sécrétion salivaire.

Chez le chien, le résultat expérimental n'est pas aussi apparent ; nous nous sommes adressé aux glandes sous-maxillaires, dans les conditions ci-devant décrites, et voici, en somme, quel a été le résultat d'une expérience, poursuivie pendant deux heures et demie.

Les deux canaux de Warthon étant chacun pourvus d'une canule et la corde du tympan étant coupée, d'un côté, nous avons injecté 3 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine sous la peau. Au moment des vomissements, la salive sous-maxillaire a coulé un peu plus abondamment *du côté du nerf intact*, mais il n'y a pas eu hypersécrétion vraie. Quinze minutes après, nous avons injecté, en plusieurs fois, dans la jugulaire, des doses fortes de médicament avec l'intention de mettre progressivement l'animal sous l'influence excitante ; nous arrivons ainsi à obtenir un perpétuel état d'agitation et de convulsions pendant lequel, au début, seule la canule correspondant à la glande dont le nerf est intact fournit de la salive, *mais encore sans exagération*. C'est 45 minutes après l'injection, que, du côté opposé, nous avons vu apparaître un écoulement de salive, sous la forme de gouttes très espacées les unes

des autres, mais qui, en s'ajoutant, ont donné, en 1 heure, 1 c.c. 50 d'un liquide visqueux, blanchâtre, très louche, qui a laissé au fond du verre un dépôt blanc opaque.

Cette salive, sécrétée par la glande dont la corde du tympan est coupée, diffère notablement de celle du côté opposé qui, bien qu'un peu louche également, est moins visqueuse, s'écoule plus claire et surtout ne laisse pas, au fond du verre, un dépôt aussi abondant.

Il nous paraît, sans exagération, que la salive, fournie par la glande séparée des centres, a tous les caractères que les physiologistes accordent à la salive qu'élabore la sous-maxillaire, sous l'influence d'excitations du sympathique; remarque fort intéressante, étant données les conditions dans lesquelles se trouve l'animal et les renseignements qu'elle apporte, sur les influences nerveuses mises en jeu pour la production des effets de l'apomorphine.

Nous promettant de revenir sur cette particularité, dans d'autres circonstances, nous retenons simplement ceci, à propos des modifications que nous étudions, c'est que les influences périphériques de l'apomorphine sont fort douteuses.

D'ailleurs, M. Aubert a bien voulu nous apprendre qu'ayant expérimenté avec l'apomorphine, comme il l'avait fait avec la morphine, il a constaté son égale indifférence sur les glandes sudoripares, au contact desquelles on la fait arriver à l'aide du courant électrique.

CHAPITRE VI

ACTION DE LA MORPHINE ET DE L'APOMORPHINE SUR LE PÉRISTALTISME INTESTINAL

Parmi les premières manifestations qui annoncent le début de l'action de la morphine, après une injection hypodermique chez le chien, on décrit des effets sur l'intestin, effets qui ont pour conséquence l'expulsion d'une selle ou deux (Picard), avant la phase de narcotisme.

Ces défécations, nous les avons parfaitement observées et nous avons noté aussi, comme pour les vomissements, qu'elles ne sont régulières ni comme fréquence, ni comme importance, ni comme durée. Cependant, c'est un symptôme habituel qui nous a paru également en rapport avec la dose et la rapidité de l'absorption; on l'observe, en effet, plus sûrement à la suite de l'administration des doses faibles.

Ces défécations sont dues à un réveil du péristaltisme intestinal par la morphine; ceci n'est pas douteux, et c'est à tort que quelques auteurs ont prétendu que ce médicament produisait immédiatement la suspension de l'activité des viscères digestifs. Il est facile de démontrer le contraire, en inscrivant les mouvements de l'intestin à l'aide des ampoules conjuguées. On constate que, peu de temps après une injection hypo-

dermique de morphine, le péristaltisme est parfaitement réveillé.

Par conséquent, il est hors de doute que, chez le chien, la morphine excite d'abord les mouvements intestinaux ; mais il est non moins certain aussi qu'à la suite de cette première action on obtient un effet inverse et que, dès le début de la phase soporifique, ces mouvements disparaissent pour faire place, au contraire, à l'inertie la plus complète, ce qui, joint au tarissement des sécrétions, explique les effets constipants de l'opium et de la morphine. C'est la même action qui, de la morphine, fait un calmant des coliques, des spasmes douloureux de l'intestin et du ténésme rectal.

Ce que nous avons constaté n'est qu'une confirmation de ce qui a été observé déjà, par plusieurs auteurs. Gscheidlen et Nasse ont vu une injection de 0,025 de morphine, dans la veine d'un lapin, produire d'abord le réveil du péristaltisme pour le calmer ensuite.

Nasse a vu la même chose chez le chien. C'est aussi ce qu'on observe chez l'homme, qui manifeste l'action excitante intestinale primitive, puis rapidement l'action déprimante secondaire.

Nothnagel, qui s'est aussi tout particulièrement intéressé à cette question, est de ceux qui admettent qu'avant de les supprimer, la morphine commence par exagérer les mouvements de l'intestin.

Enfin, il est parfaitement admis, et c'est exact, que, si la dose de morphine est forte et injectée en masse, l'action paralysante peut être immédiate.

Cette action de la morphine, sur le péristaltisme intes-

tinal, se retrouve dans les effets des sels d'apomorphine et tout particulièrement, dans le chlorhydrate amorphe; mais alors les effets excitants du début paraissent beaucoup plus énergiques et persistent un peu plus longtemps.

Ils sont très apparents lorsque le médicament est injecté à dose un peu forte, dans une veine, et se traduisent, au début de la phase de torpeur générale, par des borborygmes bruyants, prolongés, par des défécations abondantes, qui se font sans aucun effort apparent, de telle sorte que les matières sont expulsées par l'anus, sous la seule influence des contractions de la musculature intestinale. Avec l'apomorphine cristallisée le réveil du péristaltisme est beaucoup moins accusé qu'avec le sel amorphe, cependant, au cours des effets produits par son introduction dans une veine, il est fréquent d'entendre des borborygmes, mais il est plus rare d'observer des défécations.

D'ailleurs, aussi bien avec le chlorhydrate cristallisé qu'avec le chlorhydrate amorphe, les injections hypodermiques ne sont pas favorables à la production des effets excitants sur l'intestin, et il est très exceptionnel de voir déféquer les animaux auxquels ces injections sont faites.

Mais quel est le mécanisme de ces différentes modifications du péristaltisme intestinal?

Il nous paraît difficile de l'expliquer d'une manière très satisfaisante, car, par elle-même, la régulation physiologique des mouvements de l'intestin est assez complexe. Voici cependant, et d'abord, quelques opi-

nions émises par les auteurs qui s'en sont occupés; nous dirons après ce que nous avons observé.

Pour Nothnagel, l'action de la morphine sur l'intestin est transmise par les rameaux du sympathique, et l'auteur considère comme très probable l'hypothèse d'une action sur les terminaisons périphériques de ce nerf; mais il ne le démontre pas. En tout cas il s'agit, pour lui, d'une *excitation* du splanchnique, nerf modérateur de l'intestin, et d'une diminution de l'excitabilité des nerfs sensitifs intestinaux. En ajoutant à cela l'arrêt des sécrétions, Nothnagel trouve, dans ces effets, la cause de la constipation produite par la morphine.

Spitzer a constaté que, malgré la section du nerf splanchnique, l'ingestion d'opium produit encore la diminution du péristaltisme, et, sur le lapin comme sur la grenouille, il a vu que la morphine déterminait une insensibilité relative de l'intestin.

Nasse croit à une action directe de la morphine sur la musculeuse intestinale; opinion qui pourrait trouver un appui dans les observations de Kuppffer, qui a préconisé la morphine pour le traitement de l'insuffisance des contractions utérines, et dans les recherches expérimentales de Pellacani, qui, s'occupant plus spécialement de l'action physiologique de la morphine sur les muscles de la vessie, admet que cet alcaloïde agit sur ces muscles, soit par des modifications circulatoires, soit par l'intermédiaire du système nerveux, soit directement sur la fibre contractile.

Jacobi prétend aussi que la morphine exerce une

action locale sur l'intestin et empêche la production des mouvements consécutifs aux excitations.

Par contre Schmiedeberg, qui semble avoir pris ses inspirations dans le travail de Nothnagel, se prononce catégoriquement contre une paralysie des ganglions moteurs et des muscles intestinaux, disant qu'il ne peut pas en être question. Voici l'hypothèse qui lui paraît la plus probable : « Il existe, dans la paroi intestinale, certains éléments qui transmettent, suivant une direction centripète (sensible), les excitations qui leur parviennent, aux centres moteurs qui régissent les mouvements de l'intestin et qui sont également situés dans la paroi intestinale ; la morphine diminue l'excitabilité de ces éléments nerveux, points de départ des réflexes. »

Avec tout cela que conclure ?

La vérité peut se trouver dans les diverses opinions émises, mais pour la faire ressortir, en conciliant les faits qui paraissent contradictoires, il nous a paru impossible de reprendre, dans tous leurs détails, les nombreuses expériences des auteurs qui ont consacré des recherches, en somme difficiles, à l'étude de cette intéressante question.

Et d'abord, il n'est pas douteux que la morphine, étant un nervin, puisse avoir des actions sur les centres moteurs de l'intestin ; maintenant, qu'elle excite ces centres, au début (réveil du péristaltisme), pour les déprimer ou les paralyser ensuite (inertie intestinale), c'est encore très possible.

Il ne nous paraît pas non plus irrationnel d'accorder une part quelconque, dans la production des effets

dépressifs, à la diminution de l'excitabilité des éléments nerveux centripètes.

D'un autre côté, si l'on considère que chez les animaux que la morphine excite, seule l'influence déprimante et l'inertie des organes à fibres lisses paraissent prépondérantes, on a quelques tendances à penser que, dans certaines conditions, les explications de Nothnagel peuvent avoir une part d'exactitude.

En somme, tout ceci est bien complexe; aussi nous sommes-nous limité à la vérification d'un point qui, parmi les autres, nous a semblé avoir quelque importance. C'est l'influence directe de la morphine sur les fibres musculaires lisses.

Si, avec von Bezold, Morat, etc., on admet qu'une injection d'atropine fait disparaître régulièrement les mouvements de l'estomac et de l'intestin, sans qu'il soit même possible de les réveiller, par l'excitation des nerfs moteurs de ces organes; si l'on admet encore que cette action trouve sa cause dans les paralysies des organes nerveux, avec conservation de l'excitabilité de la musculature, on trouve un moyen commode de vérifier rapidement la possibilité des actions musculaires directes de la morphine et de l'apomorphine.

EXPÉRIENCE CLIII (27 janvier 1898).

A un chien de petite taille, pesant 8 kilogrammes, nous injectons, hypodermiquement, 2 centigrammes de sulfate d'atropine. Les effets de ce médicament obtenus, l'animal est mis sur la table et, après trachéotomie préalable, nous coupons les deux cordons vago-sympathiques.

Par une incision sur la ligne blanche, nous examinons l'état de l'intestin⁴, à différentes reprises, et nous constatons son immobilité parfaite. Des excitations électriques sur le vague droit et sur le vague gauche ne modifient rien.

On fait alors une injection hypodermique de 8 centigrammes de *chlorhydrate de morphine* et on suit l'apparition des effets. Au bout de cinq minutes, on voit, sur une partie assez limitée de l'intestin grêle, quelques mouvements péristaltiques légers, qui ne se propagent pas avec leurs caractères habituels.

Il semble que la musculature intestinale est moins relâchée, mais c'est tout ; pas de bruits intestinaux, pas de défécations.

EXPÉRIENCE CLIV (27 janvier 1898).

Chienne, 11 kilogrammes, assez impressionnable.

Injection d'atropine ; trachéotomie, section des cordons vago-sympathiques, comme chez le sujet précédent.

Même observation avant injection de la morphine. Injection de 10 centigrammes de cet alcaloïde, dans la veine jugulaire, pendant qu'on observe l'intestin. A ce moment, un brusque mouvement de défense du sujet produit une hernie d'une partie des viscères abdominaux. On se hâte de pratiquer la réintégration, et on referme l'ouverture pendant quelques instants. L'animal est calmé par le médicament ; après une minute, on fait un nouvel examen de l'intestin, qui présente quelques mouvements vermiculaires, toujours très localisés et très fugaces. Mais rapidement tous ces mouvements disparaissent.

⁴ Les intestins n'étaient pas sortis de la cavité abdominale, mais seulement examinés par l'ouverture pratiquée, qu'on écartait, en tirant fortement en haut les bords de l'incision, pour éviter, autant que possible, le contact de l'air. Nous nous éclaircions par en haut et, entre chaque observation, nous fermions la cavité en pinçant les bords de la plaie avec des pinces à forcipressure. Toutes nos observations ont été faites avec ces précautions.

EXPÉRIENCE CLV (28 janvier 1898).

Chien de race commune, 14 kilogrammes.

Injection de 2 centigrammes de sulfate d'atropine. On ne pratique ni la trachéotomie, ni la section des vagues. Les effets de l'atropine étant très apparents, on fait l'incision abdominale et on injecte 15 centigrammes de *chlorhydrate de morphine* dans la jugulaire.

L'animal a un mouvement de défense, au moment de l'injection, on parvient avec peine à s'opposer à la sortie des intestins.

Le calme étant obtenu, on peut faire plusieurs observations et on ne constate pas de changement bien appréciable dans l'état de la masse intestinale; quelques contractions isolées en certains points de l'intestin grêle; mais on peut se demander si les manipulations que l'on a dû faire pour s'opposer à l'éviscération n'ont pas joué le rôle principal.

EXPÉRIENCE CLVI (9 février 1898).

Chien âgé, très gras, présentant des troubles respiratoires. On lui injecte d'abord 4 centigrammes de sulfate d'atropine sous la peau. Les effets de cet alcaloïde étant bien développés et l'animal paraissant même avoir des manifestations toxiques assez accusées, on le fixe sur la table et on pratique une injection hypodermique de 20 centigrammes de *chlorhydrate de morphine*; on ouvre la cavité abdominale, mais on est gêné par l'excès de tissu adipeux. Dans les premiers instants de la phase de sommeil, l'animal fait des efforts violents, qui ont pour conséquence la sortie en masse de son intestin. La réintégration est impossible, on y renonce et, en protégeant les viscères par le linge imprégné d'eau chaude, on observe les mouvements. La musculature est relâchée, et, même au contact de l'air, ne montre

pas le moindre réveil de son activité. Le chien est endormi complètement et rien n'a changé. On fait alors une injection de *chlorhydrate d'apomorphine amorphe*, sans plus de succès; l'inertie intestinale est complète.

EXPÉRIENCE CLVII (27 janvier 1898).

Chez un lapin très vigoureux, nous ouvrons largement la cavité abdominale, et nous isolons les pneumogastriques, au dessous du diaphragme.

Probablement sous l'influence du contact extérieur, les intestins sont animés de quelques mouvements, que l'excitation du bout périphérique du vague exagère.

On réintègre la masse intestinale et on ferme l'ouverture avec des pinces à forcipressure. Ceci fait, en raison de la résistance du lapin à l'atropine, on injecte 16 centigrammes de cet alcaloïde dans une veine auriculaire. Quelques instants après, on sort la masse intestinale; au contact de l'air production de quelques mouvements; mais ceux-ci ne sont plus exagérés par l'excitation des vagues.

Injection veineuse de 4 centigrammes de *chlorhydrate de morphine*. Il semble que les mouvements péristaltiques sont accélérés, mais, étant données les conditions assez défavorables de l'expérience, à cause de la mise à nu complète des viscères, il est difficile d'être affirmatif. Trop de causes d'erreur sont possibles.

EXPÉRIENCE CLVIII (27 janvier 1898).

On se propose d'opérer comme chez le chien, par simple observation à travers une incision de la ligne blanche.

Depuis quarante-cinq minutes, un lapin a reçu sous la peau 20 centigrammes de sulfate d'atropine. On le fixe sur la planchette et on isole les deux pneumogastriques, au cou. On coupe

le nerf du côté droit et, l'abdomen ouvert, on constate que l'excitation du bout périphérique, avec un courant très modéré, pour éviter les actions trop énergiques sur le cœur, ne provoque pas les mouvements actifs de l'intestin grêle, qui habituellement succèdent à cette excitation. On injecte alors, 6 centigrammes de *morphine* dans une jugulaire.

L'observation attentive, mais réservée, de l'intestin montre, mieux que chez le chien, quelques mouvements péristaltiques, surtout dans l'intestin grêle. Mais ces mouvements ont peu d'intensité et n'ont certainement pas les caractères du réveil habituel du péristaltisme, que produit la morphine chez des sujets non atropinés.

EXPÉRIENCE CLIX (8 février 1898).

Gros et fort lapin, qui a reçu déjà 8 centigrammes d'atropine sous la peau. Une heure après on le fixe sur une planchette, on isole les deux nerfs vagues au cou, on les coupe, et on injecte encore 8 centigrammes d'atropine dans la jugulaire.

Ayant constaté le relâchement de l'intestin, qui après l'ouverture abdominale, montre par points quelques petites contractions fibrillaires, on injecte, 8 centigrammes de *chlorhydrate de morphine* dans la veine.

Les mouvements péristaltiques sont, *faiblement* mais manifestement, accélérés.

Cette vérification faite, on pratique une dernière injection de 4 centigrammes de *chlorhydrate d'apomorphine amorphe*, dans la jugulaire.

Immédiatement la masse intestinale entre en activité, les contractions sont totales et énergiques et on entend très bien des bruits intestinaux, qui attestent l'activité de l'apomorphine amorphe sur la musculuse.

Bientôt, et progressivement, le calme intestinal succède à cette bruyante agitation.

EXPÉRIENCE CLX (9 février 1898).

Dans le tissu conjonctif d'un très petit lapin, on injecte 20 centigrammes d'atropine. Trente minutes après, on fixe l'animal sur la planchette et on ouvre la cavité abdominale. Le sujet se défend vivement et l'observation est difficile, on injecte 25 milligrammes de *chlorhydrate de morphine*, dans la jugulaire. Les mouvements de l'intestin paraissent un peu suractivés.

Cinq minutes après, on fait une injection veineuse d'apomorphine amorphe, qui a mis toute la masse intestinale en activité, les bruits intestinaux sont perceptibles à distance.

EXPÉRIENCE CLXI (9 février 1898).

Lapin de forte taille, injection intra-péritonéale de 60 centigrammes d'atropine. Trente minutes après, on fixe l'animal et on ouvre la cavité abdominale; on constate l'inertie complète de l'intestin. On injecte alors 3 centigrammes de chlorhydrate de morphine, dans la jugulaire, sans aucun résultat. Dix minutes après, une injection veineuse de *chlorhydrate d'apomorphine amorphe*, habituellement très actif, ne détermine que des mouvements fibrillaires localisés et fugaces.

EXPÉRIENCE CLXII (26 janvier 1898).

Chien roquet, 12 kilogrammes, bien portant.

Injection préalable de 2 centigrammes de sulfate d'atropine, sous la peau. Quarante-cinq minutes après, on découvre la jugulaire et on injecte 20 centigrammes de *chlorhydrate d'apomorphine amorphe*, qui produisent immédiatement un arrêt respiratoire.

A l'auscultation de la cavité abdominale, on entend des bruits intestinaux, annonçant le réveil du péristaltisme.

On vérifie directement le fait, en ouvrant la cavité abdominale. L'animal complètement insensible n'a pas le moindre mouvement de défense; d'ailleurs la syncope respiratoire a cessé et seule la dépression du sel d'apomorphine persiste.

Malgré le réveil du péristaltisme, il n'y a pas eu de défécations.

EXPÉRIENCE CLXIII (7 février 1898).

Sur un petit chien, fortement impressionné par une injection hypodermique de 2 centigrammes de sulfate d'atropine, une injection veineuse de 10 centigrammes d'*apomorphine amorphe* a déterminé d'énergiques contractions de l'intestin; avec borborygmes bruyants, mais sans défécations.

EXPÉRIENCE CLXIV (8 février 1898).

Sur un gros lapin, ayant reçu 12 centigrammes d'atropine dans la veine auriculaire, et dont les deux vagues sont coupés au cou, une injection veineuse de 4 centigrammes d'*apomorphine amorphe* a provoqué une excitation très notable, mais fugace, du péristaltisme intestinal.

Les douze expériences précédentes, dont nous nous garderons bien d'exagérer la valeur significative, ont pourtant quelque intérêt.

Elles démontrent, d'abord, l'action fort remarquable de l'apomorphine amorphe sur le péristaltisme intestinal; action de beaucoup supérieure à celle que peut développer la morphine.

Cette dernière a certainement, chez les animaux normaux, une influence excitante primitive sur l'intestin,

mais il est évident que cette influence est considérablement atténuée ou presque complètement supprimée, par une injection préalable d'atropine.

Seules, nos expériences chez le lapin, *animal qui, d'ailleurs, résiste admirablement à ce dernier alcaloïde*, nous ont montré *nettement*, après atropinisation, une persistance de l'action de la morphine sur le péristaltisme. Chez le chien, on a vu que nos résultats ont été extrêmement douteux.

En revanche, chez le chien comme chez le lapin, une atropinisation modérée n'apporte aucun obstacle à l'action excitante intestinale des injections veineuses d'apomorphine amorphe. L'effet est peut-être plus modéré que normalement, mais il est encore très remarquable. Seul l'intestin des animaux fortement imprégnés d'atropine, et dont la musculature elle-même pouvait être atteinte, a résisté à l'influence du sel d'apomorphine.

En somme, la contribution que nos expériences apportent, à la solution du problème que nous posions plus haut, se résume en ceci :

L'action excitante directe, sur les fibres musculaires, lisses, reste douteuse ou doit être très faible, avec la morphine, tandis qu'elle est manifeste et incontestable à la suite des injections d'apomorphine amorphe.

CHAPITRE VII

RECHERCHES SUR QUELQUES POINTS RELATIFS AUX ACTIONS DE LA MORPHINE SUR LES CENTRES NERVEUX

I

L'étude des effets pharmacodynamiques produits par la morphine, sur le système nerveux, constitue un des chapitres les plus importants de l'histoire de cet alcaloïde ; à elle seule elle pourrait faire l'objet d'un travail tout spécial et très long ; aussi n'ayant pas l'intention de revenir sur toutes les recherches qui ont été entreprises sur ce sujet, recherches en somme complètes et assez concluantes, nous nous sommes limité à quelques points particuliers, pouvant prêter à des expériences nouvelles, sans sortir d'un cadre aussi restreint que possible.

Les travaux de Cl. Bernard, Gscheidlen, Binz, Buchheim, Johnstone, Laborde, Witkowski, Dietl et Vintschgau, Richet, Nothnagel et Rossbach, etc., ont définitivement fixé sur les électivités nerveuses de la morphine. On sait que cet alcaloïde est le type des agents cérébraux, le poison de la vie psychique par excellence, dont les premiers effets, traduits par de l'excitation, aboutissent à la suspension de l'activité et à la paralysie de la cellule cérébrale. On admet encore

qu'après ces actions sur les éléments corticaux la morphine agit sur les éléments bulbaires et médullaires, de telle sorte qu'au sommeil succèdent les troubles respiratoires, les troubles cardiaques et les convulsions vraies, aboutissant enfin à la paralysie finale, qui précède la mort.

Dans les manifestations du morphinisme aigu figurent, en effet, des actions convulsivantes, qu'Amblard et Grasset ont étudiées spécialement, qui n'avaient pas échappé à Cl. Bernard, et qui ne se présentent pas dans des conditions identiques, chez tous les animaux.

Schmiedeberg dit que le tétanos typique de la morphine ne se voit régulièrement que chez la grenouille, s'observe souvent chez le chat, plus rarement chez le chien et chez l'homme, parce que, dans ces espèces, la mort, par paralysie du cerveau, survient avant que l'augmentation de l'excitabilité réflexe n'ait donné naissance au tétanos. — C'est un point sur lequel nous reviendrons.

Depuis les belles et rigoureuses observations de Cl. Bernard on sait aussi que, pendant le sommeil morphinique, la sensibilité n'est pas supprimée; la reflectivité médullaire au contraire paraît exagérée, comme elle l'est, plus peut-être qu'elle ne l'est, chez un animal dont l'activité modératrice cérébrale est suspendue. D'ailleurs, chez le chien, où l'exaltation de l'activité réflexe de la moelle est très apparente, elle existe simultanément avec une parésie du train de derrière, qui donne à l'animal l'attitude que Cl. Bernard a justement qualifiée de *hyénoïde*.

C'est encore un détail sur lequel nous insisterons brièvement.

Enfin, dans une phrase de Cl. Bernard, se trouve la clé de toutes les actions de la morphine sur les organes de sensibilité: « La morphine, dit Bernard, possède une action multiple ; elle endort la douleur qui a son siège dans le *sensorium commune*, mais elle exalte l'irritabilité sensitive, bien qu'elle diminue les actions réflexes. »

La morphine, en effet, est analgésique, mais c'est assurément parce qu'elle atteint le siège des perceptions douloureuses, dans le cerveau, et non parce qu'elle paralyse les nerfs périphériques. Ceux-ci conservent leur pouvoir conducteur, et s'il est évident que le temps de réaction physiologique augmente (Dietl et Vintschgau), il est non moins certain qu'un animal narcotisé n'est pas anesthésié. Les impressions vives et très douloureuses sont parfaitement senties ; elles réveillent le cerveau et provoquent des défenses, d'autant plus désordonnées et brusques que les centres médullaires, plus irritables, manquent de régularisation.

Les points que nous avons plus particulièrement étudiés sont relatifs : 1° à l'action de la morphine sur le système nerveux des animaux des différentes espèces ; 2° à la comparaison des effets de la morphine chez des animaux acérébrés et chez des sujets normaux ; 3° à l'action convulsivante de la morphine.

II. ACTION DE LA MORPHINE SUR LE SYSTÈME NERVEUX DES ANIMAUX DES DIFFÉRENTES ESPÈCES

Nous avons rappelé plus haut que la morphine est le type des poisons cérébraux. C'est absolument exact,

et, quand on compare ses actions sur les différentes parties du système nerveux, on voit que le cerveau est le premier influencé. Mais nous savons aussi que cette action ne se traduit pas toujours par du sommeil; il est des espèces pour lesquelles la morphine n'est pas un *hypnotique* et dont le cerveau éprouve, surtout, des actions excitantes.

De plus, nous avons démontré que chez, la chèvre, les électivités cérébrales de la morphine semblent faire en grande partie défaut; exception curieuse à la dominante pharmacodynamique de cet alcaloïde, qui fait que l'on ne voit pas une chèvre morphinisée perdre ses manifestations intellectuelles, montrer des hallucinations, du vertige, pas plus d'ailleurs que de la dépression psychique et du collapsus.

Chez le porc et chez le mouton, l'action cérébrale paraît aussi moins importante que dans les autres espèces, mais c'est beaucoup moins évident que chez la chèvre.

Pour les sujets de l'espèce humaine, la morphine est généralement un hypnotique sûr; mais, par le fait d'une idiosyncrasie ou d'un tempérament spécial, il est des individualités qui lui résistent et sont excitées par elle. Ce peut-être même une question de race, et tout le monde sait dans quelle agitation et quel délire furieux elle plonge les individus de la race malaise.

Si, dans une même espèce, on trouve de telles différences, quoi de surprenant à en trouver de plus grandes entre les espèces. Et d'abord la morphine est moins hypnotisante pour les animaux que pour l'homme; chez eux elle exerce une action bien plus marquée sur

les centres bulbo-médullaires. C'est très apparent chez le chien, mais bien plus encore dans les espèces non narcotisées, où, indépendamment des effets convulsivants des doses toxiques, l'exagération de la réflectivité médullaire est beaucoup plus pure dans ces manifestations, pour cette simple raison que l'hyperexcitabilité ne trouve pas une source d'augmentation dans la suspension des fonctions du cerveau qui, au contraire, sont ou paraissent stimulées. Aussi, est-ce chez ces animaux que nous observons le mieux les symptômes qui dépendent des modifications bulbo-médullaires proprement dites.

Elles se traduisent par de l'agitation, des mouvements incessants, ayant un caractère d'automatisme des plus évidents : ce sont des piétinements sur place, chez le cheval ; des mouvements de va-et-vient ou des piétinements des membres postérieurs, chez le bœuf ; des déplacements continuels, chez le porc et chez le chat, etc.

Aux doses un peu élevées, on voit aussi, dans les espèces non narcotisées, des troubles de la locomotion qui, assurément, sont encore d'origine bulbo-médullaire. C'est la raideur progressive des mouvements, qui fait que peu à peu l'animal, cheval, âne, porc, chat, chèvre, fléchit à peine ses articulations ; il fait de petits pas, déplace ses membres d'une seule pièce et semble déambuler sur des piquets. Les muscles antagonistes, comme contracturés, mis dans un état de tension exagérée permanent, par la suractivité fonctionnelle des couples cellulaires sensitivo-moteurs, restent tendus comme dans les premières phases d'une affection tétanique.

Chez la chèvre, qu'on peut imprégner progressivement et fortement, avec des doses fortes de morphine, la comparaison est frappante, car, non seulement les membres sont raides comme des piquets, mais la plupart des muscles du tronc sont contracturés et la bête, redressant fortement l'encolure en arrière, a comme un commencement d'opisthotonos.

C'est à cette phase de semi-contraction qu'on voit les solipèdes trotter, avec association latérale des membres, et prendre franchement l'allure de l'amble. C'est également à cette période que les chats morphinisés se mettent à sautiller et paraissent marcher sur des ressorts; comme nous l'avons dit, ailleurs, ils dansent plutôt qu'ils ne marchent, et, chez certains sujets, c'est tellement accusé que, quand l'animal veut fuir, il le fait par bonds successifs et répétés, à la manière des rats. On dirait qu'il éprouve une sorte d'appréhension à poser ses pattes sur le sol et bondit chaque fois qu'il le fait. L'hyperexcitabilité réflexe n'est pas douteuse, elle s'observe du reste chez les autres animaux, se traduisant par une brusque exagération de la tension des muscles ou un bondissement sur place.

Dans les espèces non narcotisées, les actions bulbo-médullaires de la morphine sont donc aussi intéressantes et aussi évidentes que possible, car, n'étant pas, comme chez le chien, dominées par la dépression cérébrale, qui immobilise l'animal et l'endort, elles manifestent leurs effets librement et d'autant mieux qu'elles sont prépondérantes et sont accompagnées d'excitations cérébrales.

Il est aussi un fait assez curieux, qui ressort surtout

de la comparaison que nous avons pu faire du morphinisme aigu chez un grand nombre d'animaux, c'est que les modifications de la sensibilité, *comprises dans le sens indiqué plus haut*, semblent avoir plus d'importance, chez les animaux non narcotisés que chez ceux qui sont endormis. La lecture de nos expériences, chez le cheval, chez l'âne, chez le bœuf et chez le porc, a pu déjà permettre de constater le fait.

Ce détail a pour nous quelque importance, car nous y voyons d'abord le moyen de concilier une partie des conclusions qui ressortent des recherches expérimentales, ci-devant décrites, avec l'opinion que la plupart des vétérinaires praticiens conserve, relativement à l'action de la morphine chez les solipèdes et les bovins.

En effet, à la lecture de certaines observations cliniques, il semble que tout ce que nous avons vu et dit, relativement à l'absence d'action hypnotique vraie et, souvent, à la dominante excitation, dans le morphinisme du cheval et du bœuf, soit absolument exceptionnel, et que nous ayons commis une erreur en affirmant que le système nerveux de ces animaux n'est pas impressionné, comme celui des sujets appartenant aux espèces narcotisées.

Plusieurs vétérinaires ont employé avec succès et conseillent l'usage des injections de morphine, *pour obtenir du calme*, chez les animaux des espèces précitées.

Or, malgré cela, nous persistons à soutenir l'exactitude absolue de la classification que nous avons donnée des espèces animales, d'après les manifestations du morphinisme, et nous affirmons que, pour les soli-

pèdes et pour les bovins, en particulier, la morphine n'est pas un hypnotique, au sens exact du mot.

Je ne suis d'ailleurs pas seul à penser ainsi et, soit dans des travaux antérieurs aux miens, soit après moi, plusieurs vétérinaires sont arrivés aux mêmes conclusions. Parmi les plus connus, nous citerons, à l'étranger : John Albrecht, Schilling, Friedberger, Fröhner; en France, Tabourin, Weber, Cagny, Brun, Gsell, Doumayren, etc.

Faut-il donc supposer que ceux qui préconisent la morphine, comme calmant du cheval et du bœuf, se trompent?

Nous avons déjà dit que nous ne le pensions pas, car toute observation peut être interprétée, mais non pas niée, et il est probable que, dans celles dont il s'agit, il y a simplement méprise sur la nature même du calme que l'on obtient.

Nous sommes très heureux de trouver une nouvelle occasion de nous expliquer encore à ce sujet et de dire, une bonne fois pour toutes, comment les faits peuvent être conciliés.

En effet, il est possible d'obtenir la suspension d'une action nerveuse périphérique, ou une modification de l'état psychique d'un sujet, sans arriver à la narcose ni au sommeil, et la *propriété ébrieuse*, que possède la morphine, suffit amplement à justifier son emploi comme modificateur cérébral.

Cette *ivresse* et cette action cérébrale qu'elle développe, dans presque toutes les espèces animales, précèdent le sommeil chez les unes, l'excitation chez les autres, mais elle est toujours suffisante pour modifier

les centres de perception et de mouvement. De plus, la morphine a, c'est incontestable, le pouvoir d'engourdir certaines parties du système nerveux, en dehors même de son action particulière sur les centres cérébraux, et elle peut faire tout cela *sans développer des actions hypnotiques vraies*.

On peut donc, par l'administration de ce médicament au cheval ou au bœuf, *obtenir le calme sans sommeil*, faire cesser une agitation *sans narcotiser*, en produisant, par exemple, la disparition d'une douleur, dont on ne peut immédiatement supprimer la cause.

N'y a-t-il pas une identification complète de ce que nous voyons chez les solipèdes, les bovins, la chèvre, le porc et le chat, avec ce que Cl. Bernard a décrit et expliqué, à propos de l'action de la morphine chez les grenouilles.

« Les grenouilles, dit l'illustre physiologiste, sont réfractaires à l'action narcotique de la morphine, et l'excitabilité est très intense chez ces animaux; mais cette excitabilité, si frappante, constitue un phénomène très remarquable au point de vue de la théorie générale des fonctions nerveuses.

« En effet elle ne correspond pas du tout à une augmentation de la sensibilité périphérique, comme il semblait naturel de le croire. Loin d'être plus sensible, la grenouille, placée dans cet état d'excitabilité exagérée que provoque la morphine, a, au contraire, des mouvements réflexes notablement moins vifs qu'à l'état normal, et une solution d'un acide, très suffisamment concentrée pour agir sur les nerfs sensitifs d'une grenouille normale, reste tout à fait sans action

sur une grenouille morphinisée, pendant la période de l'excitabilité. »

Est-ce assez clair ? Ne trouve-t-on pas qu'il y a là de quoi comprendre comment la morphine, qui n'est narcotique ni pour le cheval, ni pour le bœuf, peut cependant remplir les indications que comporte le traitement de la douleur et la nécessité de modifier l'irritabilité nerveuse.

Indépendamment de *l'action hypnotique vraie*, qui fait complètement défaut, ne trouve-t-on pas, dans les importantes modifications que produit la morphine sur le système nerveux, notamment sur le cerveau, tout ce qu'il faut pour comprendre les nombreux effets, même calmants, qu'on lui attribue chez le cheval et chez le bœuf ?

Enfin, pour en finir avec ce qui a trait à l'action de la morphine, sur le système nerveux des différents animaux, nous devons rappeler que, chez la plupart d'entre eux, elle détermine une parésie du train postérieur, qui leur donne l'attitude dite *hyénoïde*, dont il a été si souvent question, dans nos descriptions d'expériences. Cette parésie est parfois si grave que certains chiens ont une difficulté extrême à se relever et à se tenir debout. Ils restent couchés sur le ventre, les membres postérieurs étendus en arrière, la face plantaire regardant en haut, affectant ainsi un mode de décubitus particulier aux ours. Si, dans ces conditions, on les excite, ils se réveillent brusquement, essayent de se redresser, mais ne parviennent souvent qu'à traîner leur train de derrière, qui conserve l'attitude *ursine*, avec mouvements de natation des membres

correspondants. — Avec l'apomorphine amorphe, nous avons très fréquemment observé cette particularité.

Quoi qu'il en soit, la parésie du train postérieur de la morphine est assurément d'origine médullaire, ou du moins il paraît bien difficile de lui attribuer une autre origine, car elle s'observe, avec les mêmes caractères, chez des animaux appartenant aux espèces non narcotisées, notamment chez le porc et chez le chat, où elle est presque aussi grave que chez le chien.

Il y a donc, entre cette faiblesse des parties postérieures du corps et l'influence excitante de la morphine, une indépendance certaine, qui justifie la multiplicité et la variété des actions que peut produire cet alcaloïde sur les différentes sphères et les différents centres de l'axe nerveux encéphalo-médullaire.

D'ailleurs, il nous semble intéressant de faire remarquer encore que cette action parésiante se retrouve très bien dans les effets des apomorphines et s'observe fréquemment, même avec le chlorhydrate cristallisé, dans les conditions où nous avons vu ce sel produire ses effets excitants les plus violents. Dans le détail de nos expériences, on en trouvera la démonstration.

III. COMPARAISON DES EFFETS DE LA MORPHINE CHEZ DES ANIMAUX ACÉRÉBRÉS ET CHEZ DES SUJETS NORMAUX

La morphine étant essentiellement un modificateur du cerveau, il nous a paru intéressant d'étudier ses effets, chez des animaux ayant préalablement subi l'ablation totale de cet organe, ou la cautérisation,

aussi profonde que possible, du manteau gris des hémisphères.

Avant tout commentaire, nous ferons connaître les résultats que nous avons obtenus, par la description de nos expériences.

EXPÉRIENCE CLXV (12 juin 1891).

Le 11 juin, j'ai enlevé les hémisphères cérébraux à un jeune pigeon. Le résultat obtenu est classique; l'opération a parfaitement réussi. Le 12, en même temps qu'à un pigeon témoin, normal, j'injecte, dans le tissu conjonctif du sujet acérébré, 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Au bout de quelques minutes, les deux animaux ont des mouvements du bec; ils semblent traduire l'impression d'une saveur désagréable. Mais chez le pigeon acérébré, les premières manifestations sont rapidement suivies d'autres symptômes. L'animal s'affaisse brusquement et ne reste plus debout sur ses pattes; il porte sur le bréchet et prend un point d'appui sur sa queue, éprouvant une réelle difficulté à conserver son équilibre. Bientôt apparaissent des tremblements dans les ailes; tremblements qui s'exagèrent et aboutissent à des mouvements convulsifs violents, pendant lesquels la mort survient. Quant au pigeon normal, il a eu, plus tardivement, de l'incoordination motrice, des signes d'ivresse avec stupeur, mais tout a disparu et, le lendemain, il n'en restait rien.

EXPÉRIENCE CLXVI (26 décembre 1897).

A. — Pigeon sans cerveau; opération parfaitement réussie. Injection hypodermique de 16 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Très rapidement, l'animal s'affaisse et ne peut plus se tenir debout. Il reste couché sur le côté, le corps incliné en

avant, les ailes écartées, les pattes fortement reportées en arrière.

Deux heures environ après l'injection, l'animal présente des tremblements avec des secousses intermittentes, qui s'exagèrent rapidement et aboutissent à des crises convulsives subintrantes, avec spasmes tétaniques généralisés, au milieu desquels le sujet finit par mourir.

B. — Pigeon témoin, même taille. Injection hypodermique de 16 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Les premiers symptômes traduisent une excitation, avec agitation, hyperexcitabilité, suivie, de titubation, difficulté motrice, ivresse, chute sur le côté. L'animal, stimulé par l'approche de l'observateur, ne peut pas fuir sans tomber. Il conserve au repos une attitude qui rappelle celle du pigeon sans cerveau, avec moins de dépression cependant.

Pas de secousses, pas de convulsions ni de spasmes tétaniques. Rétablissement complet le lendemain.

EXPÉRIENCE CLXVII (27 décembre 1897).

A. — Pigeon sans cerveau ; classique comme résultat. Injection hypodermique de 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Moins de trois minutes après, l'animal qui, avant l'injection, restait parfaitement dressé sur ses pattes, s'affaisse et se couche, avec grand affaiblissement et incoordination motrice. Les réflexes sont plus mous. Peu à peu, cet état s'aggrave, notre pigeon prend très manifestement de la paralysie motrice des membres postérieurs, qui restent étendus en arrière et ne peuvent se maintenir en flexion, de telle sorte que l'animal appuie sur le bréchet, un peu incliné d'un côté, trouvant un point d'appui dans l'écartement des ailes.

Le lendemain matin, on le trouve exactement dans la même attitude, mais, dans le milieu du jour, il prend des crises convulsives, des spasmes tétaniques et meurt peu de temps après.

B — Pigeon témoin, normal. Injection hypodermique de 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Après dix minutes environ, mouvements du bec, exagération de l'impressionnabilité et agitation. Bientôt, insuffisance d'équilibration, titubation, ivresse agitante, puis tendance à la stupeur et à l'abattement. Cependant, quand on l'excite, l'animal, peureux, cherche à fuir et bat des ailes avec maladresse. Sans autres signes, ce pigeon s'est rétabli.

EXPÉRIENCE CLXVIII (27 décembre 1897).

A. — Pigeon acérébré. On lui injecte 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine sous la peau. Très rapidement, après trois minutes environ, il cesse de conserver l'attitude debout, qu'il avait gardée jusque-là, et reste couché sur le côté, ayant toutes difficultés à conserver son équilibre. Les réflexes sont conservés, mais les mouvements sont mous, et quand l'animal, ayant écarté largement les ailes pour assurer sa stabilité, cherche à les ramener au corps, il le fait mollement, conservant un peu l'attitude du pigeon dont le cervelet est lésé. Au bout d'un instant, on observe une très grande faiblesse des pattes, qui d'ailleurs, au lieu de rester fléchies sous le corps, sont reportées en arrière, étendues comme on le voit chez le chien.

Le corps est incliné et le pigeon a des tendances à la chute en avant; il a le bec appuyé sur la table. En somme, grande dépression, impossibilité de rester debout, modération des réflexes, incoordination motrice, telles sont les manifestations présentées par notre pigeon.

B. — Pigeon témoin, normal. Injection hypodermique de 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Cette injection a surtout provoqué, au début, un peu d'hyperexcitabilité avec incoordination motrice évidente. L'animal n'est pas solide et se déplace en titubant, écartant les ailes pour éviter les chutes. Cependant, il parvient à fuir facilement, quand on le pourchasse, mais il ne s'envole pas. Quand on le laisse bien tranquille, il se

couche un peu sur le côté et ne bouge pas, paraissant assez calme. Il n'a rien montré de plus.

EXPÉRIENCE CLXIX (3 janvier 1898).

A. — Pigeon acérébré. Injection hypodermique de 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Moins de trois minutes après, l'animal, qui, auparavant, se tenait debout, dans l'attitude classique du pigeon sans cerveau, s'affaisse et prend un point d'appui sur le bréchet. Bientôt la dépression nerveuse s'exagère; le pigeon tombe en avant, les ailes écartées, les pattes étendues en arrière, ne le portant plus; mais il y a peu d'agitation. Si on le déplace, il titube, bat des ailes pour retrouver et conserver son équilibre, prenant parfois l'attitude des animaux sans cercelet. Cependant, trente à trente-cinq minutes après les premières manifestations, je le retrouve debout, dans l'attitude qu'il avait avant la morphinisation, mais beaucoup plus faible et plus mout dans ses mouvements.

B. — Pigeon témoin, normal. Injection de chlorhydrate de morphine, 8 centigrammes.

C'est seulement après huit minutes que l'on observe des mouvements du bec, avec un peu d'agitation et d'hyperexcitabilité. L'animal est plus impressionnable qu'à l'état normal et montre ensuite de la difficulté motrice, se traduisant par de la titubation, quand on le fait déplacer. Cependant, pendant toute la durée de l'expérience, jusqu'au rétablissement, le sujet est resté debout sur ses pattes.

EXPÉRIENCE CLXX (4 janvier 1898).

A. — Pigeon dont le cerveau a été enlevé; injection de 16 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Peu d'instant après, l'animal s'agite; il a de la gêne motrice très apparente et bientôt tombe en avant et se couche sur le côté, les ailes large-

ment écartées. Les pattes sont étendues en arrière et ne supportent plus le corps.

Trente-cinq minutes après l'injection, le pigeon a quelques mouvements convulsifs spontanés ; il bat des ailes et a des secousses dans les pattes. Ces symptômes convulsifs s'accusent de plus en plus et bientôt aboutissent à des crises tétaniques, avec généralisation de la contracture. Depuis ces accès, le pigeon reste sur le dos et se débat convulsivement pendant une dizaine de minutes encore.

Il meurt dans un violent spasme final, quarante-cinq minutes après l'injection.

B. — Pigeon témoin, normal. Injection hypodermique de 16 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Dix minutes après, agitation, mouvements du bec, hyperexcitabilité qui s'exagère de plus en plus. Trente minutes s'écoulent et on constate de la titubation pendant les mouvements, qui, d'ailleurs, sont presque continuels ; mais, bientôt, l'animal étant laissé bien tranquille, il se calme et se couche sur le bréchet, sans reporter ses membres en arrière.

Une heure et demie après l'injection, apparaissent quelques mouvements convulsifs ; le pigeon plus excitable qu'auparavant, reposant toujours sur le bréchet, bat des ailes convulsivement et se déplace, sur le sol, comme s'il rampait, car ses pattes sont maintenant reportées en arrière. Les accès convulsifs ont persisté un certain temps, mais se sont calmés dans la soirée. Le lendemain, tout avait disparu.

EXPÉRIENCE CLXXI (5 janvier 1898).

A. — Pigeon sans cerveau ; attitudes et facies classiques. Injection hypodermique de 16 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Comme le sujet A de l'expérience précédente, ce pigeon a présenté d'abord une grande faiblesse ; mais, peu à peu, il a pris des spasmes convulsifs, suivis de crises tétaniques

violentes, de telle sorte que, après trente-cinq minutes, il était mort.

B. — Pigeon témoin. Injection de 16 centigrammes de morphine, qui produisent de l'agitation avec dépression nerveuse; titubation, gêne motrice, et, cinquante minutes après, des accès convulsifs aussi violents que chez le pigeon acérébré. Ces accès cependant, ont duré plus longtemps, avec des intervalles de repos relatif, et l'animal est mort, deux heures et demie seulement, après l'injection.

Effets des doses massives.

EXPÉRIENCE CLXXII (7 janvier 1898).

A. — Pigeon acérébré. Injection hypodermique de 24 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Avant l'injection, notre sujet se tenait parfaitement debout; deux minutes après il s'affaissait, incapable de rester sur ses pattes, perdant l'équilibre au moindre mouvement. Cependant, au milieu de la dépression générale, ressort une excitation qui se traduit par des mouvements d'ailes presque incessants. L'animal est sur un côté, les pattes rejetées en arrière, étendues, sans mouvements; il a des tendances à tomber sur le dos, mais ses mouvements d'ailes l'en empêchent.

Trente et une minutes après l'injection, surviennent des crises tétaniques violentes, qui s'intercalent au milieu de mouvements incessants; l'animal se met sur le dos et meurt quarante-deux minutes après l'injection.

B. — Pigeon témoin, normal. Injection hypodermique de 24 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Six minutes après, début d'une grande agitation avec hyperexcitabilité exagérée. L'animal tourne sans cesse autour de sa cage, en battant des ailes, prévenant, par les mouvements de ces organes, des chutes qui semblent imminentes. Quinze minutes après, surviennent les crises qui ont, chez ce sujet, une violence

supérieure à celles du pigeon sans cerveau. L'animal se traîne, tantôt sur le bréchet, tantôt sur le dos, avec des mouvements d'ailes rapides et violents. Les pattes sont reportées en arrière et semblent paralysées.

Trente minutes environ après l'injection, le pigeon est mort, sans avoir repris sa tranquillité un seul instant.

Cette première série d'expériences, sur le pigeon, nous démontre que, chez l'animal acérébré, la morphine, à doses modérées, produit, *très rapidement*, une grande dépression; l'impossibilité, pour le sujet, de rester debout, la perte d'équilibre, l'incoordination motrice, l'atténuation de la réflexivité, et une sorte de parésie des pattes faisant que, pendant l'action du médicament, celles-ci restent étendues en arrière sans mouvements. Très facilement aussi les actions convulsivantes de la morphine apparaissent chez les sujets sans cerveau; elles sont presque certaines, souvent très graves, avec 8 centigrammes; fatalement mortelles avec 16 centigrammes.

Si l'on compare ces résultats avec ce qui se passe chez les pigeons normaux, on voit que, à doses équivalentes, chez ceux-ci dominant surtout, au début, l'excitation, l'hyperexcitabilité, l'agitation continue avec ivresse, incoordination et difficulté motrice; l'animal s'agite, tandis que le pigeon sans cerveau est immobile, comme parésié. Parfois, le pigeon normal paraît céder à une sorte d'affaiblissement nerveux et se couche sur le côté, mais il est toujours excitable et se redresse vivement dès qu'on s'approche de lui. Enfin, pour avoir des effets convulsivants, il faut atteindre ou dépasser, pour lui, la dose de 16 centigrammes, et

encore ces effets sont-ils loin d'avoir toujours les conséquences funestes que l'on constate, chez les sujets acérébrés. Cependant, *avec les doses massives*, il est possible de voir la morphine produire, plus rapidement, la mort des pigeons normaux, parce que, à l'excitation première, qui s'exagère considérablement, s'ajoute l'action convulsive qui prend alors une grande violence.

En résumé, le pigeon sans cerveau est surtout déprimé par la morphine et passe rapidement de cette phase de dépression à la période convulsive, tandis que le pigeon normal, vivement excité, dès le début de l'action, reste hyperexcitable, malgré les effets dépressifs qui tendent à l'immobiliser, et résistent assez longtemps aux effets convulsivants de l'alcaloïde.

EXPÉRIENCE CLXXIII (21 décembre 1892).

A. — Depuis la veille, j'ai cautérisé, complètement, tout le manteau gris des hémisphères cérébraux d'un lapin. L'opération a parfaitement réussi; l'animal est calme, somnolent et parfaitement insouciant de tout ce qui l'entoure. Si on le met au milieu d'une table, il ne bouge pas; mais il réagit assez vivement au contact et aux excitations.

Je lui injecte, ainsi qu'à un autre lapin témoin, 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Quinze minutes après environ, les deux lapins sont très déprimés, mais le sujet opéré l'est manifestement beaucoup plus que l'autre; il a surtout une très grande faiblesse dans le train postérieur, qui l'oblige à rester à moitié couché sur le côté. Cependant, différence frappante, le lapin témoin a une sensibilité réflexe beaucoup plus modifiée que l'autre; il est presque insensible, car on peut lui piquer les pattes, les lui pincer, sans provoquer de mouvements de défense. Malgré cela, si l'on cherche à le soulever

par les oreilles, il sort de sa torpeur et s'agite assez violemment. Au contraire, l'animal dont le cerveau est cautérisé, bien qu'étant sur le flanc et paraissant, au premier abord, plus déprimé, réagit au moindre contact, sursaute violemment quand on le pique, et a des mouvements réflexes beaucoup plus brusques que le témoin.

Pas de mouvements convulsifs; les deux animaux se sont rétablis, mais le lapin mutilé est mort deux jours après.

EXPÉRIENCE CLXXIV (24 décembre 1892).

Un lapin dont la surface du cerveau est profondément cautérisée, depuis trente-neuf heures, et qui, de ce fait, se présente comme le sujet de l'expérience précédente, reçoit, dans le tissu conjonctif, 8 centigrammes de morphine. La même dose est injectée à un lapin normal. J'ai obtenu un résultat identique à celui de l'expérience CLXXIII; l'animal mutilé s'est distingué du témoin par une dépression générale plus grande, associée à une sensibilité réflexe beaucoup plus exagérée.

EXPÉRIENCE CLXXV (12 février 1893).

Après de nombreux succès, j'ai pu conserver un lapin auquel, la veille, j'ai enlevé complètement le cerveau. L'animal diffère peu de ceux auxquels j'ai simplement cautérisé la surface des hémisphères. Il paraît cependant plus affaibli. Concommément avec un témoin, ce lapin reçoit 16 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Rapidement il montre une dépression exagérée; il n'a bientôt plus aucune résistance musculaire, mais conserve une hyperexcitabilité réflexe plus grande que celle du sujet normal.

Après avoir fait remarquer qu'il est utile, ici, de se souvenir que le lapin est physiologiquement beaucoup plus sensible aux actions narcotiques de la morphine

que le pigeon, des expériences précédentes nous retenons : 1° que l'ablation du cerveau exagère l'action déprimante générale du médicament, *notamment* la *parésie du train postérieur* ; 2° qu'elle paraît aussi avoir pour conséquence de rendre l'impressionnabilité réflexe beaucoup plus exagérée qu'elle ne l'est habituellement, après morphinisation d'un lapin normal.

EXPÉRIENCE CLXXVI (8 janvier 1898).

Je pratique l'ablation du cerveau de quatre cobayes adultes et, approximativement, de même taille. — Le résultat immédiat de l'opération n'a pas été absolument le même pour chaque animal. Un d'entre eux est resté complètement immobile sur ses pattes, dans une attitude de repos assez physiologique, mais présentait des mouvements d'oscillation de la tête, comme sous le coup d'une sorte d'ivresse. Un deuxième, dans des conditions à peu près semblables, esquissait, par moment et sans provocation, des mouvements automatiques en cercle, mouvements toujours incomplets et inachevés. Quant aux deux autres, ils ne pouvaient rester en repos et couraient constamment autour de la cage, entraînés par une sorte d'impulsion forcée, ne présentant pas le moindre trouble moteur, mais se jetant et butant du nez sur les obstacles qu'ils rencontraient et ne savaient pas éviter.

Il est probable que, vu la difficulté de l'opération, tenant surtout à l'importance de l'hémorragie qui m'obligeait à aller très vite, les ablations n'étaient pas également bien faites; cependant, je dois dire, immédiatement, qu'après la mort, l'examen de l'intérieur de la boîte crânienne a permis de constater que les hémisphères cérébraux étaient assez complètement, mais irrégulièrement détruits; on pouvait considérer les quatre cobayes dont il s'agit comme *acérébrés*. D'ailleurs, pour arriver à les obtenir dans les conditions ci-devant indiquées, j'avais dû en

opérer un certain nombre, dont la plupart étaient morts d'hémorragies ou des suites de lésions nerveuses graves.

Quoi qu'il en soit, étant donné le but que je poursuivais, j'ai soumis mes quatre cobayes à l'action de la morphine, prenant, en même temps, un témoin normal pour chacun d'eux.

A l'un, j'ai injecté 2 centigrammes, à un autre 4, à un troisième 16, et au quatrième 24 centigrammes de chlorhydrate de morphine, administrant les mêmes doses à chaque témoin.

Or, pour nous en tenir aux différences les plus saillantes, nous avons constaté que les quatre animaux sans cerveau ont très rapidement présenté les effets déprimants du médicament. Moins de cinq minutes après, ils étaient tous les quatre sur le flanc, incapables de se tenir debout, mais réagissant toujours aux excitations. Les deux animaux qui, auparavant, étaient en mouvement perpétuel, et auxquels j'avais injecté les doses les plus faibles, étaient aussi complètement déprimés que les deux autres.

Les quatre témoins, au contraire, ont manifesté les effets du morphinisme plus lentement; ils se sont progressivement engourdis, et dans un rapport parfaitement proportionnel à la dose reçue par chacun d'eux. Mais, si les deux animaux qui avaient reçu les doses fortes étaient plus narcotisés que les deux autres, ils se tenaient parfaitement debout et n'étaient pas sur le flanc comme les cobayes mutilés, auxquels ils servaient de témoins.

Une heure quinze environ s'est écoulée, sans grand changement dans l'état des huit sujets d'expérience. Mais, après ce temps, le cobaye sans cerveau qui avait reçu 24 centigrammes de médicament et celui qui en avait reçu 4 centigrammes ont présenté quelques mouvements cloniques brusques qui, progressivement, se sont aggravés et se sont transformés en accès convulsifs d'une assez grande violence. Le sujet qui avait reçu 8 centigrammes a présenté les mêmes troubles après une heure trente-cinq, et s'est mis à s'agiter comme les deux premiers.

Les manifestations convulsivantes, auxquelles nous avons alors assisté, étaient très caractéristiques. Bien que paraissant déprimés, nos trois animaux s'étaient relevés; par moment ils se mettaient à courir par bonds successifs désordonnés, allaient se

buter violemment contre un obstacle, tombaient et prenaient alors un spasme tétanique qui se terminait par des mouvements cloniques convulsifs. A la suite d'une série d'accès semblables, nos animaux, paraissant épuisés, sont restés sur le flanc, les quatre pattes animées d'un mouvement de va-et-vient continu et sont morts au bout de trois ou quatre heures, sans autres accès.

Tant que nous avons pu les observer, les quatre témoins n'ont présenté que les effets narcotiques qu'ils avaient montrés dès le début; un seul, celui qui avait reçu la dose la plus forte, était sur le flanc, mais les autres ont toujours conservé la même attitude; cependant, quand, le lendemain matin, je suis revenu au laboratoire, ils étaient morts tous les quatre, ainsi que le dernier cobaye sans cerveau.

De cette expérience, un peu imparfaite, nous nous empressons de le reconnaître, on peut cependant tirer quelque chose, car, en plus d'un point, elle confirme ce que nous avons beaucoup mieux observé chez le pigeon, qui se prête admirablement aux ablations du cerveau.

Pour nous en tenir aux faits saillants, nous voyons que, par comparaison avec les témoins, les cobayes mutilés ont montré plus rapidement et plus complètement les effets dépressifs bulbo-médullaires de la morphine, et que, chez eux aussi, l'action convulsivante de l'alcaloïde a été plus prompte à apparaître, plus violente et plus rapidement mortelle.

EXPÉRIENCE CLXXVII (30 décembre 1897).

A. — Quatre grenouilles normales reçoivent, le matin à neuf heures : deux, une division; les deux autres, deux divisions de seringue Pravaz, d'une solution de chlorhydrate de morphine à 4 pour 100. Ces grenouilles, observées pendant toute la journée,

n'ont rien présenté de particulier et, le lendemain, on les trouve encore dans le même état.

B. — Le même jour et à la même heure, quatre grenouilles, *dont le cerveau est enlevé depuis le 28 décembre*, reçoivent, dans les mêmes conditions que les précédentes, les mêmes doses de la solution de morphine à 4 pour 100.

Depuis 9 heures du matin jusqu'à 5 heures du soir, il est difficile de percevoir le moindre changement, dans l'attitude de ces quatre grenouilles. Ce n'est qu'à 5 h. $\frac{1}{2}$ que je constate que l'une de celles qui ont reçu deux divisions est sur le ventre, les membres postérieurs étendus en arrière. Au moindre contact, on provoque des spasmes tétaniques, avec accès convulsifs assez violents.

Les trois autres grenouilles qui ont reçu l'une deux divisions, les deux autres une division, ne présentent rien de bien saillant, si ce n'est, cependant, une plus grande mollesse dans les mouvements.

Le 31 décembre, la grenouille qui avait présenté des accès la veille, est complètement immobile et paralysée, elle n'a plus de réflexes, plus d'impressionnabilité, mais son cœur bat toujours.

Les trois autres sont sur le ventre, les membres étendus, elles prennent des spasmes convulsifs et dans la soirée ont atteint la phase paralysante de la première. Tout ceci s'est passé, pendant que les quatre grenouilles témoins ont admirablement résisté et ont survécu.

EXPÉRIENCE CLXXVIII (31 décembre 1897).

Je mets en expérience six grosses grenouilles, dont *trois* ont le cerveau enlevé, depuis quatre jours, et vont très bien ; les trois autres normales serviront de témoins.

A deux grenouilles acérébrées et à deux grenouilles témoins, j'injecte 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine, sous la peau du dos.

Les deux autres grenouilles ne reçoivent que 4 centigrammes du même médicament.

Très rapidement, les deux grenouilles acérébrées, qui ont reçu 8 centigrammes, présentent de la mollesse dans leurs mouvements et, presque aussitôt, sont prises de spasmes convulsifs, avec hyperexcitabilité; ces premières manifestations aboutissent assez vite à l'état paralytique final, car, cinquante minutes seulement se sont écoulées depuis l'injection, quand elles arrivent à cet état. Mais deux heures après on peut constater que leur cœur bat toujours, alors que tout réflexe et toute sensibilité ont disparu.

La grenouille acérébrée, qui a reçu 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine, a présenté les premiers signes d'intoxication, un peu plus tardivement, et elle a encore des spasmes tétaniques très violents, dans l'intervalle desquels elle prend une attitude normale, deux heures après l'injection.

Une seule des grenouilles témoins, ayant reçu 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine, est prise de spasmes tétaniques, une heure quarante-cinq après l'injection, les trois autres ont des mouvements moins énergiques, se défendent mollement, mais ne montrent encore rien. Deux heures un quart après le commencement de l'expérience, la deuxième grenouille normale qui a reçu 8 centigrammes, présente les premiers signes de l'action convulsivante, tandis que la troisième, qui a reçu 4 centigrammes, est dans des conditions en apparence très physiologiques et semble résister au poison.

Ces dernières expériences, faites chez la grenouille, sont confirmatives de celles que nous avons décrites chez le pigeon. L'ablation du cerveau précipite l'apparition des effets de la morphine, notamment le développement des accès convulsifs et des spasmes tétaniques. Si les doses sont un peu fortes, les actions paralysantes succèdent promptement à ces premières manifestations.

De l'ensemble de ces recherches, mais surtout des expériences que nous avons faites chez le pigeon, un

fait important paraît ressortir : c'est que les effets d'excitation simple, l'agitation, l'hyperexcitabilité, l'ivresse agitante que produit la morphine, chez certains animaux, avant le sommeil, chez ceux qu'elle endort, pendant la durée de l'action, chez ceux qu'elle n'endort pas, ont surtout une origine cérébrale.

L'action cérébrale peut, en outre, retentir sur les modifications d'origine bulbo-médullaire, puisque, au début, nous voyons la parésie être exagérée, puis les convulsions être plus faciles et plus graves, chez les animaux auxquels on a pratiqué l'ablation des hémisphères cérébraux.

IV. ACTION CONVULSIVANTE DE LA MORPHINE

Comme il importe de bien se comprendre, nous rappelons que l'action convulsivante, que nous allons étudier, n'a rien de commun avec l'excitation, l'hyperexcitabilité réflexe etc., que les doses modérées de morphine produisent chez les animaux, et qui sont la dominante dans les espèces qui échappent à son action hypnotique.

Cette action convulsivante est toujours la conséquence de l'administration des doses fortes et s'observe, avec des caractères absolument semblables, chez les individus de toutes les espèces, narcotisés ou non narcotisés. Il est possible, cependant, comme le dit Schmiedeberg, que, chez l'homme, elle soit excessivement rare, parce que la mort, par paralysie du cerveau, survient, avant qu'elle ait eu le temps d'apparaître.

La convulsion morphinique est un symptôme grave,

qui ne manque jamais avec les doses toxiques et que l'on peut étudier indépendamment de toute précaution particulière, telles que la pratique de la respiration artificielle, chez l'animal qui doit y arriver.

Il suffit d'ailleurs de lire les travaux de Cl. Bernard, sur l'opium et la morphine, pour voir que, dans presque toutes ses expériences, les animaux (chiens, lapins, pigeons, etc.) succombaient en présentant des convulsions violentes et une raideur tétanique, « qui se manifestaient surtout quand on administrait la substance jusqu'à doses toxiques » ; aussi, dans la classification qu'il a donnée des alcaloïdes de l'opium, d'après leur pouvoir convulsivant chez les animaux, l'immortel physiologiste n'a pas oublié la morphine.

Depuis, tous les expérimentateurs ont vérifié l'exactitude de cette propriété qui, d'ailleurs, a fait l'objet d'un travail spécial de la part d'Amblard et Grasset. Ces auteurs se sont proposé de démontrer que, chez les mammifères, la morphine est convulsivante et que, toute soporifique qu'elle est, elle produit, chez le chien, des actions qui ne sont pas opposées à celles qu'elle détermine chez la grenouille.

Cette dernière conclusion est inexacte, car, si la morphine arrive à être convulsivante pour le chien, comme elle l'est pour la grenouille, ceci ne veut pas dire, qu'avant cela, aux doses physiologiques, les actions soient les mêmes pour chaque animal.

C'est comme si, maintenant, nous venions affirmer que la morphine agit de la même façon, chez le chien et chez le chat, parce qu'aux doses élevées elle est convulsivante pour l'un et pour l'autre .

Quoi qu'il en soit, bien que se servant de doses qui nous paraissent au-dessus de celles qui peuvent suffire, pour atteindre le but qu'ils poursuivaient, Amblard et Grasset ont donné une excellente description des effets convulsivants de la morphine chez les chiens.

Nous ne reviendrons pas nous-même sur cette description, car, plus haut (p. 29), nous l'avons détaillée, d'après nos propres observations.

Nous rappellerons seulement que, dans nos expériences chez les solipèdes, chez le chat, chez le porc, chez le mouton et chez la chèvre, nous avons vu les doses fortes de morphine aboutir aussi à des spasmes convulsifs, qui avaient tous les caractères de ceux qui se montrent chez le chien.

Mais il est important de remarquer encore que, chez les animaux que la morphine excite, comme chez ceux qu'elle endort, l'action convulsivante de cet alcaloïde est rarement immédiate. Elle n'apparaît qu'au bout d'un certain temps, une heure et demie, deux heures, quelquefois plus, après l'injection hypodermique de la dose de poison capable de la provoquer. Il faut donc une imprégnation prolongée, et qui semble se faire assez lentement, pour voir apparaître les premières manifestations convulsives de la morphine et cela, nous le répétons, dans toutes les espèces animales.

Naturellement, avec des doses massives et, surtout, par injection dans une veine, on précipite l'imprégnation et l'apparition des spasmes, mais ce ne sont pas les conditions les meilleures pour bien étudier leurs caractères. Donc, quand on arrive à la période convulsivante, les effets de la morphine tendent à se confondre

et deviennent semblables chez tous les animaux. Que l'animal soit endormi, si c'est un chien, ou qu'il soit excité, s'il s'agit d'un chat, d'un porc, etc., les secousses convulsives se produisent dans les mêmes conditions ; elles ont des caractères communs, identiques, avec cette seule différence cependant, c'est que, dans un cas, elles se montrent pendant la narcose, tandis que, dans l'autre, elles surviennent en pleine période d'excitation.

Nous nous sommes demandé alors quelle est la partie des centres nerveux que la morphine arrive à imprégner ainsi tardivement et sur laquelle elle agit comme excitant, dans toutes les espèces animales, pour provoquer les actions convulsivantes énergiques que nous avons décrites.

Comme il n'y avait pas lieu de s'occuper du cerveau, puisqu'au contraire son ablation précipite l'apparition des spasmes convulsifs, nous avons cherché à savoir si ces spasmes avaient pour origine des actions médullaires ou bulbo-protubérantielles.

Avant l'exposé de nos recherches personnelles, sur ce point particulier, nous devons dire que l'opinion des classiques et de la plupart des auteurs est en faveur d'une action sur la moelle.

Cl. Bernard n'a pas recherché directement la part qui revient à la moelle dans les convulsions de la morphine ; il a simplement démontré, chez la grenouille, que l'excitabilité part du cerveau et que la plupart des effets dépendent de l'influence de cet organe sur la moelle épinière.

Le professeur Ch. Richet rattache les effets convulsi-

vants de la morphine aux actions de cet alcaloïde sur la moelle, et donne, de la généralisation progressive de ses principales manifestations, un tableau schématique assez simple.

Pour lui, la morphine, médicament cérébral et psychique à doses faibles (hypnose), devient bulbaire à doses plus élevées (modifications de la thermogénèse, de la respiration et du cœur), médullaire à doses fortes (contracture et convulsions), puis enfin paralysant, quand, par la respiration artificielle, on a permis la généralisation des effets déprimants, à la totalité des éléments nerveux.

Or certains résultats expérimentaux, obtenus par nous, à propos des effets convulsivants de l'apomorphine, nous avaient laissé des doutes sur l'origine réelle des manifestations de même nature que produisent les doses toxiques de morphine. C'est ce qui nous a décidé à entreprendre les expériences suivantes, dont l'interprétation simple modifie entièrement l'opinion admise jusqu'ici, sur la cause des convulsions qui apparaissent, pendant le sommeil produit par les doses exagérées de morphine.

• EXPÉRIENCE CLXXIX (20 janvier 1898).

Chien, race commune, 16 kilogrammes. Injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, 6 centigrammes par kilogramme. L'animal est rapidement et lourdement endormi. Pendant son sommeil, on constate le ralentissement des mouvements respiratoires qui sont également un peu superficiels; le cœur est lent, intermittent. La dépression est profonde et le sujet est peu impressionnable; cependant quand on

le frappe, il se réveille brusquement, cherche à se relever mais se rendort presque aussitôt. La parésie du train postérieur est très accusée.

L'animal est ainsi inerte, depuis 1 h. 45 environ, et dort profondément lorsque survient une brusque secousse, dans un des membres antérieurs. Cette secousse, de très courte durée, n'interrompt pas le sommeil. Cinq minutes après environ, un brusque mouvement d'extension de la tête réveille le sujet qui, après, se rendort profondément. Mais les mouvements convulsifs se rapprochent de plus en plus et prennent un caractère clonique non douteux. Chaque fois, l'animal se redresse convulsivement sur son train antérieur, la tête reportée en arrière, le facies grimaçant; il est toujours surpris dans son sommeil, mais se rendort immédiatement. Les crises s'exagérant de plus en plus, le chien est rapidement immobilisé sur la table et on se met en mesure de pratiquer la respiration artificielle. Se servant alors du myélotome, on sectionne la moelle, entre l'occipital et l'atlas. Le soufflet mis en mouvement, on observe attentivement le sujet. Dans les premiers instants qui suivent l'opération on ne voit rien de particulier; l'immobilité est complète; le réflexe cornéen est parfaitement conservé, mais on ne voit plus de mouvements convulsifs.

On découvre la jugulaire et, par cette veine, on injecte 10 centimètres cubes d'une solution de chlorhydrate de morphine à 4 pour 100. Moins de deux minutes après, apparaissent des mouvements brusques, dans les muscles des oreilles et de la face. Ces mouvements sont isolés, saccadés et rappellent ceux qu'on voyait, avant la section de la moelle; mais les membres et les muscles du tronc ne participent pas à la convulsion.

On renouvelle l'injection de 10 centimètres cubes, dans la jugulaire. Les accès convulsifs s'exagèrent, se rapprochent bientôt, au point d'être presque continus et, à un moment donné, on voit la bouche s'ouvrir fortement, les yeux se fermer et tous les muscles de la tête et de la face présenter un spasme tétanique-complet. Ce spasme disparaît, mais, sous l'influence d'une excitation, les crises réapparaissent et sont exagérées.

Tous les muscles du tronc sont au repos et, pendant les accès convulsifs de la face, les membres sont en résolution musculaire et ne montrent pas le moindre mouvement spontané.

En somme, l'action convulsivante se dépense entièrement dans les muscles de la tête.

Cette constatation bien faite, on arrête la soufflerie qui assure la ventilation pulmonaire, et on termine l'expérience; mais, après avoir été déposé dans un coin, le chien présente encore des mouvements spasmodiques dans la tête et, bientôt après, au moment de la mort, prend un accès de tétanisme généralisé.

EXPÉRIENCE CLXXX (29 janvier 1898).

Chien de chasse de forte taille. Injection hypodermique de morphine, 7 centigrammes par kilogramme.

Le sommeil obtenu est très profond et ne présente rien de particulier.

C'est 1 h. 25 environ après le début de la narcose, que nous avons vu apparaître les premiers mouvements convulsifs, soudains, rapides, isolés et séparés les uns des autres par des intervalles qui, d'abord assez longs, sont devenus de plus en plus courts.

En même temps, le sujet paraît devenir plus excitable et sursaute au contact, comme un animal strychnisé. Les mouvements cloniques périodiques, du type extensif, avec port brusque de la tête en arrière, se sont exagérés et ont abouti bientôt à un commencement de crise, avec contracture.

Ce que voyant, on a rapidement immobilisé l'animal sur la table, pour lui découvrir la moelle cervicale et lui placer un tube à respiration artificielle dans la trachée.

Pendant l'opération, trois accès de mouvements cloniques assez violents ont été notés.

La moelle est franchement et complètement sectionnée, entre la troisième et la quatrième vertèbre cervicale, et on entretient la respiration à l'aide de la soufflerie.

La section ayant été faite plus loin du bulbe, les conditions de cette expérience étaient meilleures que celles de l'expérience précédente.

D'ailleurs, peu de temps après la myélotomie, le chien étant complètement inerte sur la table, nous avons vu réapparaître des mouvements convulsifs ; mais ils étaient *exclusivement* localisés dans les parties tout à fait supérieures du cou et dans les muscles de la tête. Par moment, on voyait des claquements brusques des mâchoires, avec redressement des oreilles, mouvements des lèvres et occlusion spasmodique des paupières. Ces accès étaient séparés par des intervalles de repos assez longs.

Par la veine jugulaire et, en plusieurs fois, on a injecté alors 30 centimètres cubes de la solution de morphine à 4 pour 100. Les accès se sont rapprochés, ont pris une très grande intensité et se sont transformés en spasmes tétaniques vrais, avec contraction de tous les muscles de la tête.

Dans les intervalles de repos, la tête avait des secousses brusques, assez intenses pour ébranler le reste du corps, d'ailleurs parfaitement inerte. On pouvait provoquer les spasmes par des chocs sur la table.

Quand survenait une grande crise, les mâchoires s'ouvraient spasmodiquement et se mettaient à claquer ; les oreilles se dressaient, les commissures des lèvres étaient tirées en arrière ; à travers les paupières, fermées convulsivement, on voyait les yeux pirouetter dans l'orbite. En somme, on avait, dans la tête, toutes les manifestations qui accompagnent les crises épileptiformes ; mais le reste du corps était parfaitement immobile.

Comme chez le sujet de l'expérience précédente, on a vu les mouvements se prolonger, *après la cessation de la respiration artificielle*, et deux accès violents de tétanisme généralisé, avant l'arrêt définitif du cœur.

Les deux expériences que nous venons de rapporter, dans les conditions où elles ont été faites, ne laissent aucun doute sur la cause essentielle des manifestations

convulsivantes, que provoquent les doses fortes de morphine.

C'est une action directe sur la substance grise du bulbe qui est le point de départ des convulsions; celles-ci sont généralisées et s'étendent aux organes moteurs du tronc, par propagation de l'excitation bulbaire à la moelle. Si les communications sont interrompues, si la moelle est sectionnée, seules les parties qui ont conservé des relations avec le bulbe présentent des mouvements cloniques et des spasmes.

Du reste, d'autres arguments parlent en faveur de cette explication.

Et tout d'abord, l'apparition tardive de ces accidents. Même après l'injection et l'absorption d'une dose de morphine capable de les produire, ce n'est qu'après un temps relativement long qu'ils apparaissent.

S'il s'agit d'un chien, l'animal présente, au début, toutes les manifestations qui précèdent le sommeil; puis il s'endort profondément, montrant tous les caractères de la narcose morphinique; le réveil irritable, comme la dépression médullaire, avec parésie du train postérieur et attitude hyénoïde. C'est en pleine hypnose, après une heure et demie, deux heures ou trois heures même de calme parfait, que la convulsion survient, apparaissant presque immédiatement, par petits accès, puis s'aggravant progressivement jusqu'aux crises épileptiformes.

S'il s'agit d'un chat, l'animal est d'abord excité et présente toutes les manifestations que nous avons décrites et qui caractérisent l'action de la morphine dans cette espèce; puis, à cette excitation, qui s'exagère,

s'ajoutent les troubles moteurs, les raideurs articulaires, les contractures, qui donnent à la démarche le type sautillant, précédemment décrit.

Ce n'est encore qu'après une heure et demie ou deux heures de cette agitation que survient la phase convulsive proprement dite. Elle débute par des contractures partielles dans certaines régions du corps, dans les pattes, dans les muscles de la face et des oreilles ; contractions se transformant bientôt en véritables secousses convulsives, pendant lesquelles les oreilles sont reportées brusquement en arrière, tandis que les yeux sont tirés au fond des orbites, cachés par les paupières, qui se ferment spasmodiquement, en même temps que les lèvres sont relevées et les pattes antérieures violemment reportées en haut et en avant. La tête est redressée par des contractions brusques, qui impriment au sujet un mouvement de recul et souvent déterminent la chute en arrière. Chez le chien comme chez le chat, les manifestations convulsivantes ont le même cachet ; l'un est surpris en plein sommeil, l'autre en pleine excitation, et enfin, chez l'un comme chez l'autre, c'est tardivement que ces manifestations apparaissent.

Il y a donc un organe qui, pendant les premières phases, résiste aux effets de la morphine ; un centre dont l'imprégnation se fait avec une extrême lenteur, et qui paraît attendre que les autres parties de l'axe encéphalo-médullaire aient épuisé une grande partie de leurs effets, pour, à son tour, céder à l'action du poison.

Or, un rapprochement intéressant entre les manifestations convulsivantes de la morphine et les crises de

la picrotoxine, peut être fait par tous ceux qui ont vu agir les deux médicaments, et ce rapprochement est d'autant plus utile à signaler que, précisément, au moins chez les mammifères, la picrotoxine se comporte, essentiellement et exclusivement, comme un modificateur bulbaire typique.

C'est même en considération de cette électivité remarquable sur le bulbe, que plusieurs physiologistes, notamment Roerber, Heubel et Bohm se sont adressés à la picrotoxine, pour contribuer à démontrer l'existence d'un centre des convulsions, dans la moelle allongée.

Pour ajouter à l'intérêt de la comparaison que nous faisons entre la morphine et la picrotoxine, nous ajouterons, de plus, que l'imprégnation, par cette dernière substance, est aussi remarquablement longue et que, par rapport au moment de l'injection, les effets convulsifs qui la caractérisent sont toujours très tardifs.

Est-ce à dire cependant que la morphine, comme la picrotoxine d'ailleurs, n'aient pas d'action sur la moelle et que la substance grise médullaire soit, par elle-même, insensible à l'action toxique, sans l'intervention d'un centre convulsif supérieur ?

Non pas, certes. Nous savons fort bien que, même après séparation de la moelle d'avec le bulbe, des convulsions peuvent être observées, et nous avons constaté nous-même, après Luchsinger, que dans certaines circonstances, la picrotoxine, convulsivant bulbaire par excellence, peut provoquer des spasmes d'origine médullaire. Mais ces spasmes n'ont pas les caractères des crises d'origine bulbaire et, par la

simple observation, peuvent en être facilement distingués.

Pour la morphine, c'est la même chose ; assurément dans les conditions habituelles de l'intoxication, chez les mammifères, les effets convulsivants qu'elle détermine, dans les dernières phases de l'empoisonnement, sont, il n'y a pas l'ombre d'un doute, occasionnés par l'excitation des centres convulsifs du bulbe, mais, indépendamment de cela, la morphine a certainement des électivités médullaires, faciles à voir chez la grenouille, souvent très apparentes chez quelques mammifères.

Pour la grenouille, en particulier, nous pensons même que les actions sur la moelle sont les plus importantes et qu'il est difficile de voir, comme chez le chien, des effets convulsifs d'origine bulbaire exclusive.

EXPÉRIENCE CLXXXI (7 février 1898).

J'opère l'ablation totale de l'encéphale sur six grenouilles, ne conservant, comme centre nerveux, que la moelle épinière. Les animaux mutilés gardent l'attitude des sujets sans cerveau, les membres rassemblés, en position normale ; pas de mouvements spontanés ; les réflexes provoqués sont très localisés.

A chacune de ces grenouilles, j'injecte 3 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Chez deux d'entre elles, les premiers effets se sont traduits par une exagération notable de l'hyperexcitabilité, bientôt suivie d'accès violents de tétanisme ; tétanisme très soutenu, laissant les animaux rigides comme des morceaux de bois, pendant un temps supérieur à la durée habituelle du spasme chez les grenouilles normales.

Mais ces spasmes tétaniques, que provoquaient les moindres

contacts et qui semblaient durer aussi longtemps qu'on tenait l'animal, ont disparu assez vite : bientôt est survenu un épuisement nerveux consécutif, avec inertie et paralysie totale. Cependant, trois heures et demie après cet état de mort apparente, nous avons pu vérifier que le cœur avait encore des contractions.

Chez trois autres grenouilles, il n'y a pas eu de tétanisme aussi prononcé, mais seulement un peu d'hyperexcitabilité, suivie, presque immédiatement, de la phase paralytique.

Chez la sixième grenouille, l'apparition des accès de tétanisme a été relativement tardive et s'est montrée, pendant un état dépressif qui se traduisait surtout par des mouvements lents et d'une grande mollesse.

EXPÉRIENCE CLXXXII (7 février 1898).

Sous la peau de la cuisse de trois grenouilles, très vigoureuses, et dans des conditions physiologiques normales, j'injecte 3 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Les premiers effets ne se sont montrés qu'une heure et demie environ après l'injection et se sont traduits, au début, par de simples modifications de l'attitude des animaux qui, au lieu de garder la position physiologique de rassembler en flexion postérieure, avaient les pattes de derrière écartées et reportées en arrière, en demi-extension.

A ce moment-là, on constate, en les observant plus attentivement, que les grenouilles sont hyperexcitables : la réflexivité est exagérée ; les mouvements sont plus brusques, plus saccadés, mais moins faciles cependant. En effet, quand, par un contact, on stimule un de ces animaux, il cherche à fuir, mais l'extension du saut est imparfaite, avortée, et se transforme en petits bonds sur place, avec difficulté évidente, pour les rayons étendus, d'achever leur mouvement et de revenir à leur position première.

En somme, il y a une sorte de parésie postérieure, qui est

d'autant plus curieuse qu'elle coïncide justement avec une hyperexcitabilité très apparente.

Bientôt, les premières manifestations dépressives s'aggravent, les grenouilles restent sur le ventre, les pattes de devant écartées, celles de derrière toujours en demi-extension. Les excitations provoquent des mouvements brusques, d'apparence tétaniforme, qui allongent spasmodiquement les membres en arrière, mais n'impriment plus aucun déplacement à l'animal.

Enfin, apparaissent des convulsions tétaniques vraies, se montrant pas accès et survenant au moindre contact. Ces accès sont très évidemment moins soutenus que ceux que nous avons vus, chez les grenouilles anencéphalées, et sont entrecoupés de secousses cloniques, qui n'existaient pas chez ces dernières.

Profitant d'un spasme tétanique, je coupe brusquement la tête à chacune des grenouilles, en ayant soin de ne conserver que la moelle et je constate, contrairement à ce qui se voit dans les premières phases de la convulsion picROTOXINIQUE, que cette opération ne fait pas disparaître le tétanisme de la morphine.

Même en l'absence des centres encéphaliques, nos grenouilles ont conservé des spasmes, et la seule différence appréciable est une apparence d'exagération de l'excitabilité médullaire. La phase paralytique est survenue assez vite, et tout s'est terminé comme chez les grenouilles de l'expérience CLXXXI.

EXPÉRIENCE CLXXXIII (8 février 1898).

A deux grenouilles acérébrées, j'injecte 3 centigrammes de chlorhydrate de morphine, ainsi qu'à deux grenouilles normales. Pour activer l'apparition des effets, je mets, au début, les animaux dans une eau à 28 degrés.

Les grenouilles sans cerveau ont présenté de l'hyperexcitabilité et les premiers spasmes convulsifs, l'une, dix minutes, l'autre, quatorze minutes seulement après l'injection; tandis que

les témoins n'ont eu leurs premières manifestations, qu'au bout d'une heure quinze environ.

L'influence de l'élévation de la température sur les actions toxiques médullaires, déjà si bien étudiée par Richet, notamment, a été, dans ce cas, fort remarquable.

Chez les grenouilles sans cerveau, les actions de la morphine se sont annoncées, immédiatement, par de l'hyperexcitabilité, avec grande agitation et spasmes tétaniques brusques ; il y a cependant de la gêne motrice et, par moment, les membres sont contracturés.

Les manifestations convulsives étant bien établies, à chaque grenouille, je pratique l'amputation de la tête, de manière à ne conserver que la moelle.

Les grenouilles ne reprennent pas leur attitude physiologique, comme elle l'aurait certainement fait, s'il se fût agi de picrotoxine, elles restent étendues, les membres postérieurs en extension, toujours hyperexcitables et répondant, au contact ou au choc, par un spasme brusque et modérément soutenu.

Les deux grenouilles témoins ont montré d'abord de la paresse motrice, une gêne évidente de la locomotion, sans autres manifestations, du moins tout à fait au début. Quand on les touchait, elles avaient des bonds répétés, imparfaits, se dépensant sur place, avec retour difficile à la flexion. Puis les membres postérieurs sont restés écartés en arrière, dans une demi-extension, comme nous l'avons déjà vu dans la précédente expérience.

Enfin, progressivement, la période des spasmes s'est montrée ; les convulsions tétaniques ont apparu, avec les caractères ci-devant décrits, et nous avons pu encore décapiter les deux animaux sans voir disparaître les crises. Seule, l'hyperexcitabilité s'est un peu exagérée.

Tout s'est terminé par la paralysie finale habituelle.

Quant à la démonstration que nous avons surtout en vue de faire ici, nos expériences sur la grenouille con-

firmement la part importante de la moelle dans la production des effets convulsifs de la morphine, chez ces animaux ; mais, nous le répétons encore, ce qui se passe, chez la grenouille, ne saurait en rien infirmer les résultats obtenus chez les mammifères, résultats qui sont essentiellement différents, puisque la section de la moelle, chez un chien qui est arrivé à la phase convulsivante de l'intoxication morphinique, ne laisse persister les spasmes que dans les parties qui conservent des relations avec les centres bulbaires.

Peut-être, en pratiquant la respiration artificielle, pendant longtemps, arriverait-on aux convulsions médullaires et à la paralysie finale, que, dans les conditions habituelles, seules les grenouilles peuvent manifester ; mais nous n'en avons pas la preuve et, d'ailleurs, le caractère absolument exceptionnel et presque anormal, que prendraient ces manifestations, leur enlève tout intérêt pratique et nous dispense de leur analyse.

Enfin, nos dernières expériences, ajoutées à celles que nous avons faites pour étudier l'influence particulière du cerveau, démontrent la part qui revient à cet organe, dans les manifestations du morphinisme chez la grenouille.

Avant d'arriver à la synthèse de tout ce que nous venons de rapporter, nous ne pouvons nous dispenser de revenir sur une phrase du livre de M. le professeur Soulier, qui pourrait faire attribuer, à une origine carbonique, les effets convulsivants de la morphine. Il est dit, en effet, à propos des convulsions qui, parfois, précèdent la mort de l'homme empoisonné par cet alcaloïde, que quel que soit l'excès d'acide carbonique accumulé dans le sang, les convulsions de l'asphyxie sont

impossibles, à cause de la paralysie des centres moteurs. Or, s'il est exact que la proportion de CO^2 augmente dans le sang des animaux endormis par la morphine, ce n'est pas cet acide qui est l'agent provocateur des convulsions. S'il en était ainsi, les spasmes seraient généralisés et ne seraient pas modifiés par la section de la moelle (Brown-Sequard, Luchsinger); de plus, on ne verrait pas les grenouilles, qui résistent si bien à l'asphyxie, les présenter dans les conditions particulières d'exagération que l'on observe chez elles. Enfin, ces convulsions n'ont aucune relation de proportionnalité, avec la teneur du sang en CO^2 , tandis que leurs rapports, avec les doses injectées, sont évidents; on peut même les voir apparaître hâtivement, avant toute modification importante du sang, après des injections massives de morphine, dans le système veineux.

V. LES ÉLECTIVITÉS NERVEUSES CENTRALES DE LA MORPHINE

« Sous le rapport du mode de propagation de leur action, le chloroforme et la morphine paraissent se comporter de la même manière. » Cette phrase de Cl. Bernard nous avait depuis longtemps frappé, et le fait qu'elle exprime nous a paru d'autant plus exact, au fond, que nous avons approfondi davantage l'analyse des manifestations du morphinisme, chez un plus grand nombre d'animaux.

C'est aussi avec un grand intérêt que nous avons lu, dans l'article du professeur Ch. Richet, sur « les poisons

et la température », les passages où cet auteur étudie le développement d'une action médicamenteuse et la marche progressive de l'envahissement des organes, par un médicament ou un poison, mettant en relief la remarquable propriété d'*électivité* et ce qu'il appelle la *hiérarchie des tissus*.

Le tableau que M. Ch. Richet donne des actions successives du chloroforme nous a paru se rapprocher davantage de celui que nos expériences nous indiquent, pour la morphine, que celui-même que ce physiologiste admet, pour cet alcaloïde.

Voici d'ailleurs, d'après tout ce que nous avons vu et déjà décrit, comment on peut résumer les affinités électives de la morphine, sur les différentes parties du système nerveux central.

Pour la plupart des mammifères, hormis la chèvre qui lui résiste extraordinairement, la morphine est le type des poisons du cerveau; c'est sur la substance grise des hémisphères que ces affinités électives la portent d'abord. — Là, elle détermine, au début, des effets d'excitation, qui disparaissent bientôt et sont suivis de la période de dépression et de sommeil, dans les espèces qu'elle narcotise; ou persistent, en s'exagérant avec manifestation ébrieuse, agitation, dans les espèces pour lesquelles elle n'est pas un hypnotique. Mais qu'il y ait excitation et hypnose, ou excitation persistante, les fonctions du cerveau sont profondément modifiées et c'est à ces modifications cérébrales qu'il faut rattacher un grand nombre des effets apparents qui caractérisent l'action de la morphine, chez les animaux qu'elle endort ou n'endort pas.

Chez le chien narcotisé, les effets modérateurs ou parésiants de la morphine, sur les différentes parties du système nerveux, sont en grande partie la conséquence de la suspension même de l'activité cérébrale ; celle-ci faisant défaut et n'exerçant plus son pouvoir régulateur sur les centres réflexes bulbo-médullaires, à la prostration du sommeil et aux effets calmants, on voit s'ajouter l'hyperexcitabilité, qui rend le réveil provoqué irritable. Chez le lapin, nous avons vu que l'ablation du cerveau augmente beaucoup cette exagération de la réflectivité.

Dans les espèces non narcotisées, l'excitation cérébrale des doses suffisantes domine tout : l'inquiétude, l'agitation, les actes désordonnés, les hallucinations, les manifestations agressives, les accès de vertige, etc. sont la conséquence des troubles du cerveau. L'ablation de cet organe, chez le pigeon, supprime les effets excitants et l'agitation, que l'on voit au début et, avec les doses moyennes, pendant toute la durée de la morphinisation, chez les sujets normaux.

Les électivités cérébrales sont donc de premier ordre ; mais ce ne sont pas les seules.

L'analyse des symptômes du morphinisme démontrent que, même aux doses physiologiques, les cellules nerveuses du bulbe et de la moelle, qui président aux réflexes, à certains mouvements et aux actions chimiques, sont impressionnées ; elles passent par les mêmes phases d'excitation et de dépression ou subissent des effets excitants prolongés.

Certains centres bulbaires, plus impressionnables que les autres, subissent, immédiatement, les effets excitants

de la morphine, d'où la nausée, les vomissements, les mâchonnements qui s'observent chez le chien, dans les premières phases. La plupart des autres manifestations d'excitation paraissent être plus directement en rapport avec les influences cérébrales.

Pendant la narcose, le calme domine tout. Soit par des actions premières stimulantes, soit par des actions modératrices directes, l'ensemble des organes et des fonctions concourt à la réalisation du repos complet. Les actions déprimantes peuvent alors s'exercer plus puissamment sur certains centres moteurs de la moelle, et produire la parésie postérieure, qui donne à l'animal l'attitude hyénoïde, ou le fait adopter le décubitus de l'ours.

Chez le lapin et chez le cobaye, nous avons vu l'ablation ou la cautérisation du cerveau exagérer notablement les manifestations de la parésie médullaire et montrer la remarquable indépendance qu'il y a, entre l'aggravation de ces troubles moteurs et l'exagération de l'hyperexcitabilité sensitivo-réflexe.

Mais c'est surtout chez les animaux que la morphine n'endort pas et, particulièrement, chez ceux dont elle semble respecter le cerveau, qu'il est intéressant de suivre la marche des symptômes qui dépendent des électivités bulbo-médullaires.

Les premiers centres excités sont encore les mêmes ; aussi, dès les premières doses, voyons-nous apparaître les mâchonnements, les mouvements de diduction, les mordillements, qui précèdent l'ensemble des effets excitants et sont accompagnés ou suivis, à des intervalles variables, d'une hypersécrétion salivaire, qui persiste pendant toute la durée du morphinisme.

C'est chez les animaux non narcotisés, notamment chez la chèvre, que les effets excitants de la morphine, sur les centres médullaires moteurs, sont les plus remarquables, parce que, dans cette dernière espèce surtout, les influences cérébrales les troublent au minimum.

C'est chez ces animaux encore que l'on peut le mieux étudier la lenteur d'imprégnation des *centres convulsifs du bulbe*, par la comparaison, des effets des doses modérées, avec ceux qui apparaissent tardivement, après l'injection des doses toxiques.

En effet, chez les mammifères, après avoir imprégné le cerveau, certains centres bulbaires, plus particulièrement en relation avec des actes de la vie végétative, puis les centres de la moelle, qu'elle excite ou déprime, la morphine a une électivité dernière, puissamment stimulante, pour les centres convulsifs du bulbe ; ceux-ci lui résistent longtemps et n'entrent en jeu qu'au contact des doses élevées.

C'est à cette période ultime que, dans toutes les espèces, les effets se ressemblent, caractérisant ce que nous avons étudié, sous le titre d'action convulsivante de la morphine.

CHAPITRE VIII

LE SOMMEIL DE LA MORPHINE

Opium facit dormire, quia est in eo virtus dormitiva.
Cette phrase satirique de Molière, à l'adresse de ceux qui, dans leurs explications, ne se payent que de mots, renferme en elle un fond de vérité qui, depuis, a été largement justifié par les efforts, sans nombre et sans résultat, de tous les thérapeutes qui ont cherché la cause du sommeil de l'opium en dehors de *in eo est virtus dormitiva*.

Nous nous garderons bien d'entrer dans l'exposé des travaux qui, de la narcose morphinique ont cherché à faire une conséquence de l'anémie ou de la congestion du cerveau.

En arrivant à ces conclusions, on a eu le tort d'unir la question du sommeil artificiel à celle, beaucoup plus délicate, du mécanisme du sommeil normal, car, sans éclairer beaucoup celui-ci, on a compliqué singulièrement celle-là.

Oh ! nous admettons très bien qu'on ne les sépare pas complètement ; mais nous considérons comme une faute de leur faire un sort commun, surtout en ce qui se rapporte aux modifications circulatoires qui peuvent les accompagner. En effet, dans ces conditions et pour

ce qui a trait aux causes mêmes de l'hypnose opiacée, on en serait réduit, actuellement, à ne plus savoir que conclure, car, physiologiquement, il est démontré qu'il y a sommeil, tantôt avec anémie, tantôt avec congestion cérébrale ; de même qu'il peut y avoir anémie ou congestion du cerveau, sans sommeil.

Par conséquent, bien convaincu qu'il n'y a pas de relation directe, de cause à effet, entre les modifications circulatoires de la morphine sur l'encéphale et son action hypnagogue habituelle, nous nous serions abstenu de revenir sur cette question, si certaines de nos expériences ne nous y avaient pas conduit et si quelques recherches, relativement récentes, ne nous avaient pas engagé à reprendre la discussion.

Dans le travail, déjà cité, de J. de Boeck et Verhoo-gen, nous relevons textuellement la conclusion suivante :

« L'action hypnotique de la morphine a été l'objet de discussions innombrables : les avis sont encore partagés. Pour les uns, la morphine congestionne l'encéphale ; pour d'autres, elle l'anémie. Quelques-uns enfin trouvent la raison de ses effets dans une action directe sur les cellules cérébrales.

« Rappelons ici que déjà Purkinje attribue son action à la congestion des ganglions de la base ; abondamment remplis de sang pendant le sommeil, ils compriment les filets de la couronne rayonnante et empêchent l'influx nerveux, élaboré par le cerveau, d'être transmis à la moelle.

« Heger considère, comme condition nécessaire à l'établissement du sommeil, l'abaissement du tonus vasculaire. Pendant le sommeil, la pression sanguine est

abaissée, les vaisseaux dilatés et, pendant que la circulation est encore active dans le mésocéphale, il arrive au contraire peu de sang, par les artères longues et déliées, qui se rendent à l'écorce.

« Si l'on admet cette théorie vaso-motrice du sommeil naturel, on explique bien facilement l'action hypnotique de la morphine, par *l'identité du sommeil naturel et du sommeil artificiel*.

« Les modifications apportées par cet agent, à la répartition du sang dans le cerveau, sont précisément celles qui président au sommeil.

« De même la dilatation vasculaire généralisée, produite par la morphine, correspond aux phénomènes observés par Mosso au début du sommeil naturel. »

En somme, pour de Boeck et Verhoogen, sous l'influence de la morphine il y aurait *ischémie* corticale, avec congestion relative de la base, et ce serait cette répartition différente du sang, dans le système vasculaire encéphalique, qui serait la cause du sommeil. Comme, d'autre part, les expériences kymographiques des mêmes auteurs font de la morphine un vaso-dilatateur et un dépresseur *général* puissant (voir plus haut, page 345), il nous paraît difficile de concevoir et de comprendre l'exception faite en faveur des artérioles du cerveau, dans lesquelles la circulation serait peu modifiée ou même diminuée, tandis que partout ailleurs il y aurait vaso-dilatation active et congestion.

Comme toutes les autres du même genre, la théorie vaso-motrice, admise par de Boeck et Verhoogen pour expliquer le sommeil naturel et artificiel, n'explique rien du tout, car elle nous laisse encore en présence du

pourquoi, de la modification vasculaire cérébrale qu'ils invoquent dans les deux cas. Cette modification ne peut être qu'une conséquence, dont nous sommes toujours en droit de demander la cause.

Ce n'est pas du côté des modifications circulatoires qu'on trouvera jamais, entre le sommeil naturel et le sommeil artificiel, un point de comparaison quelconque, permettant de conclure à leur identité; de même que le sommeil naturel, *normal*, est la cause, plutôt que la conséquence, de la modification de circulation cérébrale qui l'accompagne, de même le sommeil, artificiellement provoqué par un médicament, peut s'accompagner de modifications vaso-motrices, qui rappellent celles du sommeil *normal* ou sont absolument opposées.

Dans ce dernier cas, en effet, il n'y a pas seulement à tenir compte des conséquences immédiates du sommeil provoqué mais des actions propres du médicament qui, bien qu'hypnagogue, peut être un vaso-constricteur ou un vaso-dilatateur.

C'est ce que déjà M. Arloing a indiqué, à propos des anesthésiques qui apportent, eux aussi, une heureuse démonstration en faveur de l'indépendance des modifications circulatoires et des causes immédiates du sommeil.

En effet, d'après les expériences de notre excellent maître, le sommeil anesthésique produit *l'anémie cérébrale*, sous l'influence du chloroforme, *l'hyperémie*, sous l'influence de l'éther et du chloral.

Par conséquent, puisque la circulation cérébrale ne présente pas toujours des modifications identiques, pendant le sommeil artificiel, les modifications circu-

latoires ne sont certainement pas essentielles et, partant, ne peuvent pas être regardées comme la cause du sommeil.

D'ailleurs, pour ce qui est de l'état probable de la circulation cérébrale, pendant la narcose morphinique, nous avons eu déjà l'occasion de faire remarquer que les auteurs sont loin de s'entendre, les uns faisant de la morphine un anémiant du cerveau, les autres un congestif. Nos expériences personnelles, faites dans des conditions aussi complètes que possible, puisque nous pouvons comparer les variations de la pression avec celles de la vitesse du sang, nous permettent d'exprimer une opinion que nous croyons absolument exacte, car elle repose sur des faits positifs.

Or, chez les chiens endormis par la morphine, en même temps qu'une *baisse modérée de la pression*, nous avons enregistré *une diminution de la vitesse* du courant sanguin, diminution plus importante dans la veine (Stcherbak) que dans l'artère. C'est ce qui nous autorise à admettre un ralentissement de la circulation, dans les artérioles, avec stase sanguine périphérique dans les capillaires relâchés et inertes.

On ne saurait donc conclure à l'anémie du cerveau pendant le sommeil de la morphine.

De plus, comme nous l'avons déjà dit, les vaisseaux du cerveau ne peuvent pas être rétrécis et ne le sont pas, car le phénomène actif de vaso-constriction est suspendu par le narcotique ; celui-ci n'excite pas plus les vaso-moteurs qu'il ne réveille directement l'activité des fibres musculaires lisses, pendant la phase de calme et de sommeil.

Pour compléter ces données, nous avons cherché à savoir ce qui se passe du côté du poulx, de la pression et de la vitesse du sang, lorsque, un chien, dormant profondément, après une injection de morphine, on interrompt son repos et son sommeil par des appels, des bruits ou des excitations quelconques.

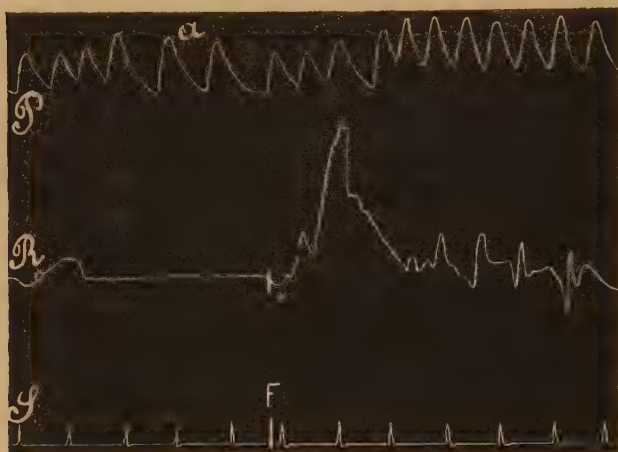


FIG. 193. — Tracé pris pendant le sommeil morphinique d'un chien, au moment, F, où on excite l'animal pour le réveiller. — P, poulx. — R, respiration. — S, secondes.

Le tracé 193 se rapporte à un animal, endormi par une injection de 1 centigramme par kilogramme de morphine; le sommeil était très calme lorsque, au point F, on frappe un petit coup sur la table. Le chien a un brusque soubresaut et une inspiration forte, qui se voit très bien sur la figure; il sort de sa torpeur, regarde autour de lui et se plaint. Deux secondes après ce réveil brusque, on voit le niveau sphymographique

s'élever et le pouls passer du rythme de 75 pulsations à la minute au rythme de 105.

Un autre chien, endormi depuis une heure par une injection de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine par kilogramme, présentait les modifications indiquées par la première partie du tracé 194, lorsque, en F, sans toucher la table, on le réveille par un seul

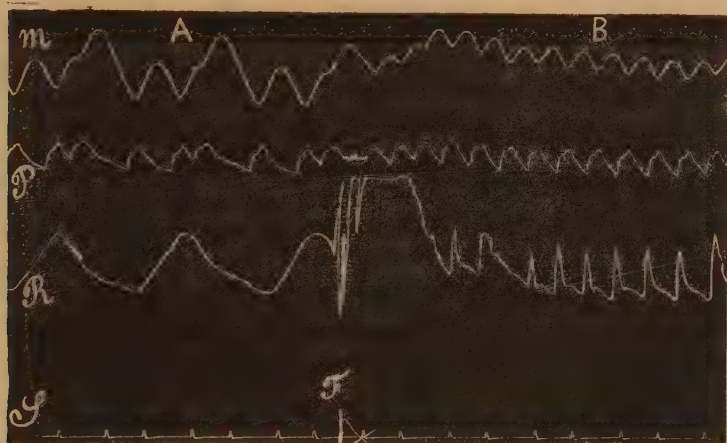


FIG. 194. — Influence d'une excitation, troublant le calme du sommeil de la morphine, chez un chien. — M, pression artérielle. — P, pouls. — R, respiration. — S, abscisse-secondes. — F, on réveille le sujet.

mais bruyant claquement des mains. Comme le précédent, il répond par un brusque soubresaut, avec mouvements de défense, indiqués sur le tracé pneumographique. L'animal effaré regarde tout autour de lui et cherche à fuir ; il l'eût fait comme tous les autres, dans les mêmes conditions, s'il n'avait été solidement maintenu.

En même temps, sur le tracé du pouls, on voit,

comme précédemment, que les contractions cardiaques s'accélèrent et se régularisent, passant du rythme de 60 au rythme de 90.

Sur le tracé manométrique, on constate que les grandes oscillations de la pression disparaissent et que le niveau moyen se maintient plus élevé, 137 millimètres au lieu de 132, sans que les maxima dépassent ceux de la phase de calme.

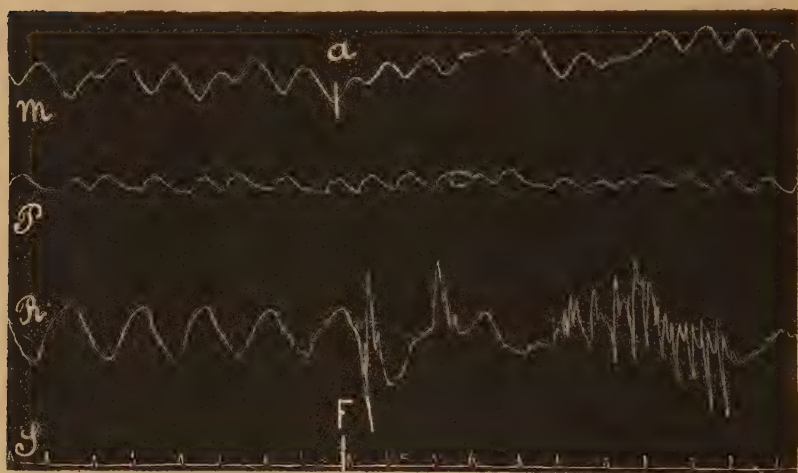


FIG. 195. — Tracé analogue au précédent.

La respiration, très régulière pendant le sommeil, est plaintive pendant le réveil ; mais, peu à peu, l'animal se rendort, la pression et le pouls reprennent les caractères du morphinisme ; seule la respiration reste plaintive et entrecoupée durant un temps plus long ; mais bientôt tout rentre dans l'ordre.

Le tracé 195 a été fourni par un chien profondément endormi, par une injection hypodermique de chlorhy-

drate de morphine, à raison de 2 centigrammes par kilogramme. En F, on l'a excité en le frappant légèrement.

Comme les autres, il est sorti de sa torpeur, *dans un brusque sursaut*; il a eu des mouvements de défense violents avec accélération de la respiration; mais cela n'a pas duré; la courbe respiratoire qui termine le tracé était le prélude d'une série de mouvements aussi réguliers que ceux que l'on voit avant la provocation du réveil; tout s'est terminé là.

L'accélération cardiaque n'a pas été très apparente; du rythme de 60 environ, le pouls a passé au rythme de 72 par minute, en conservant la plupart de ses caractères primitifs. Seule la pression s'est élevée assez progressivement de 140 millimètres à 156, pour retomber, aussi progressivement, au moment où le calme est revenu.

La figure 196 reproduit un tracé manométrographique double, pris dans les conditions indiquées page 438; ce tracé nous renseigne sur les modifications de la vitesse du courant sanguin pendant le sommeil. Le chien qui l'a fourni dormait depuis une heure, à la suite d'une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, à raison de 15 milligrammes par kilogramme. A différentes reprises, on a provoqué le réveil en frappant sur la table ou en faisant du bruit auprès du sujet. Nous avons reproduit une de ces phases.

Conformément à ce que nous avons vu plus haut, à l'écartement régulier des deux courbes, nous constatons que la vitesse du sang est ralentie. En R, un claquement bruyant des mains provoque un soubresaut

du sujet, qui sort immédiatement de sa torpeur, ouvre



FIG. 196. — Modifications de la vitesse du sang dans la carotide, sous l'influence du réveil, pendant la narcose morphinique.

les yeux, s'agite un peu et se plaint. On voit aussitôt la pression s'élever, dans chaque branche, et les deux

plumes se rapprocher ; mais il semble que, dès le début, l'élévation de pression soit un peu plus brusque dans le tube d'aval que dans le tube d'amont, ce qui traduirait, comme on l'a déjà vu, la gêne circulatoire périphérique. Mais ce n'est pas le fait le plus important. Pendant toute la durée de la courte phase d'hypertension qui a accompagné le réveil provoqué, on peut constater que l'écartement moyen des deux plumes est plus considérable ; par conséquent, que la vitesse du sang a encore diminué. Ce fait nous paraît intéressant, car il nous démontre que, si à la gêne circulatoire périphérique, par stase, de la période d'hypnose, vient s'ajouter l'augmentation de pression, par vaso-constriction probable et accélération cardiaque, qui accompagne l'excitation qui a troublé le sommeil, l'écoulement du sang devient encore plus difficile.

En résumé, quand un animal, profondément endormi par une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine, est soumis à des excitations qui le sortent, *momentanément*, de la torpeur et du calme du sommeil hypnotique, on le voit présenter, en plus de l'hyperexcitabilité et des manifestations extérieures du réveil irritable de la phase de narcose, des modifications circulatoires importantes. Le cœur s'accélère, le pouls devient habituellement plus régulier, la pression artérielle s'élève, tandis que la vitesse du courant sanguin diminue légèrement.

Pendant que ces modifications se produisent, l'animal ne cesse pas d'être sous l'influence immédiate du médicament ; son réveil en réalité n'en est pas un, car pendant qu'il obéit *automatiquement*, et plus violem-

ment même qu'à l'état normal, à l'impulsion de l'excitation portée, il conserve son facies hébété, l'attitude générale déprimée, et l'ensemble des autres caractères essentiels de la narcose opiacée. Troublé dans le calme de son sommeil forcé, il cède à l'hyperexcitabilité réflexe qui l'accompagne et, s'il présente momentanément d'autres symptômes du morphinisme, il est toujours, son cerveau surtout, sous l'influence directe de la morphine.

Les modifications circulatoires qui se produisent alors, et qui ne sont pas toujours également importantes, marchent de pair avec l'ensemble des autres manifestations excitantes, que traduit le sujet par ses mouvements déréglés.

Mais ces modifications circulatoires elles-mêmes confirment nos précédentes conclusions, puisqu'elles nous montrent, sous une autre forme, l'indépendance qu'il y a entre l'imprégnation morphinique du cerveau, la suppression des fonctions de cet organe, et certaines variations possibles dans l'état de la circulation.

La respiration, le cœur, les vaso-moteurs qui, durant le calme hypnotique, sont modérés ou en repos, subissent les conséquences de l'état d'excitation générale provoqué par la cause qui a momentanément troublé le sommeil ; mais nous avons vu que l'accélération cardiaque et le léger mouvement de vaso-constriction, qui accompagnent le réveil apparent, ne font qu'exagérer la gêne circulatoire périphérique et diminuent la vitesse du courant sanguin.

Comme le personnage de Molière, nous disons donc

que la morphine fait dormir parce qu'elle a des propriétés hypnotiques, et nous nous rattachons à l'opinion des physiologistes qui ont admis que ces propriétés résultent de l'action immédiate de l'alcaloïde sur l'activité et la substance même de la cellule nerveuse.

On pourra peut-être trouver que cette explication est insuffisante, mais il n'y manque cependant que l'indication de la nature exacte de la modification cellulaire, produite par le médicament, et nous ne voyons pas pourquoi, pour la morphine, on se montrerait plus exigeant que pour la plupart des autres substances médicamenteuses ou toxiques, dont les actions, sur les éléments qu'elles impressionnent, ne sont pas mieux connues.

Ce qui n'est pas douteux, c'est que la morphine a des électivités pour les éléments nerveux; elle se fixe sur eux, les imprègne, plus ou moins profondément, et les modifie, soit chimiquement soit physiologiquement.

On a critiqué beaucoup les expériences de Binz, disant qu'elles ne prouvent rien du tout; cependant, il nous semble que, dans les conditions de comparaison où elles ont été faites, elles ont quelque signification.

Binz a examiné, au microscope, trois fragments de substance grise du cerveau qui avaient plongé, l'un dans une solution de chlorure de sodium, l'autre dans une solution d'atropine, le troisième dans une solution de sulfate de morphine. Or les préparations, faites avec ce dernier, ont montré que le protoplasma des cellules était trouble, à contours très marqués, avec obscurcissement de la substance intercellulaire; altérations que ne présentaient pas les préparations faites avec les

fragments immergés dans l'eau salée et dans la solution d'atropine. — Kochs a observé des faits analogues.

De plus, on a recherché la morphine, dans les centres où elle dépense son activité, et on l'a non seulement retrouvée, mais on a vu la trace de son action dans les lésions produites, à la suite de son administration plus ou moins prolongée.

Dans ses études expérimentales sur le morphinisme aigu et chronique, Calvet a retrouvé la morphine dans le cerveau et dans le foie, mais il dit qu'à l'examen histologique les centres nerveux lui ont paru sains.

Plus tard, von Tschisch et Tiggs ont signalé des myélites, à la suite de l'empoisonnement par la morphine, myélites qui prouvent que cet alcaloïde peut produire des altérations apparentes des éléments nerveux.

En 1887, Ball rapporte l'autopsie d'un morphinomane, qui, depuis treize jours avant sa mort, n'avait pas pris de morphine ; malgré cela, cet alcaloïde a été décelé chimiquement dans les centres nerveux, dans la rate, dans le rein, mais surtout dans le foie.

Une observation analogue a été faite, tout récemment, par Antheaume et Mouneyrat. Elle est relative à un homme de quarante-deux ans, qui était arrivé à absorber jusqu'à 4 grammes de morphine par jour. Dans les derniers temps, il n'en prenait plus que 2 grammes et on lui avait supprimé totalement le médicament, depuis quatorze jours, quand il mourut.

L'analyse chimique des organes permet de retrouver la morphine, dans le foie surtout, puis, en moindre proportion, dans le cerveau et dans le rein.

La rétention du poison dans le foie et son accumula-

tion, par *électivité de cantonnement*, dans cet organe, est donc évidente, mais, même après la cessation de l'administration, on retrouve aussi de la morphine, dans le cerveau, où elle s'accumule par suite de ses affinités électives fonctionnelles.

Les observations de Pilliet sont plus complètes. Après avoir donné de la morphine, en injection hypodermique, à deux chiens, pendant trois semaines, en augmentant de 1 centigramme tous les deux jours, cet auteur a sacrifié les animaux.

A l'autopsie il a noté l'abondance relative du tissu adipeux d'épargne, l'état très légèrement chagriné du foie, qui était d'un rouge assez clair, l'état gras de la substance corticale des reins.

Les lésions trouvées par Pilliet, à l'examen microscopique, portaient *sur le cerveau* et le foie. Le cerveau, examiné en différents points, montrait des corps granuleux, qui se prolongeaient en amas dans la couronne rayonnante. Dans la substance grise, la couche névroglique externe et la couche des petites cellules paraissaient normales ; mais la couche des grandes cellules montrait une diminution considérable de ces éléments, diminution surtout frappante, à la comparaison avec les coupes d'un cerveau de chien normal. Le cervelet ne présentait que quelques corps granuleux, dans la substance blanche. Il n'y avait pas de prolifération conjonctive. Les nerfs, les muscles et tous les autres tissus paraissaient sains.

A notre point de vue, les observations de Sarytchhoff ont un intérêt particulier, car, en recherchant les altérations du système nerveux central dans l'empoi-

sonnement par la morphine, cet auteur a constaté que les lésions ont pour sièges les cellules nerveuses et les vaisseaux, tandis que les tubes nerveux et la névroglie restent indemnes, ce qui concorde avec les observations de Pilliet.

De plus Sarytchhoff a remarqué, à l'examen histologique du cerveau, que les cellules rondes et ovalaires de la région motrice paraissent normales, mais que les cellules pyramidales sont tuméfiées et à contours effacés; dans quelques cellules la substance disparaît, le protoplasma prend un aspect gélatineux; le noyau se colore mal, le nucléole est brillant et il y a une vacuolisation très apparente. *Les vaisseaux du cerveau, surtout les veines, sont gorgés de sang*; quelquefois les parois veineuses présentent des dilatations anévrysmatiques.

Dans le bulbe, les lésions siègent surtout dans les cellules ganglionnaires. Dans la moelle, les cornes antérieures des renflements cervical et lombaire sont les plus atteintes.

Dans l'intoxication aiguë, les lésions se traduisent surtout par la tuméfaction des cellules, par l'altération des prolongements et la formation de vacuoles; dans l'intoxication chronique, c'est la dégénérescence granuleuse et granulo-graisseuse qui l'emporte.

Ces constatations de Sarytchhoff sont fort intéressantes à tous égards; non seulement elles démontrent les électivités immédiates de la morphine, pour les éléments cellulaires nerveux, mais elles concordent parfaitement avec quelques-unes des manifestations symptomatiques que nous avons décrites, et avec les conclusions qui ressortent de nos expériences mano-

métrographiques et hémodynamographiques, relativement à l'état de la circulation pendant la narcose opiacée.

Les électivités cellulaires nerveuses de la morphine sont donc certaines ; il reste à savoir comment, du contact médicamenteux ou de l'imprégnation des éléments, peut naître le sommeil.

Ici, nous allons nous permettre d'entrer dans le domaine des hypothèses et, nous appuyant sur l'autorité des savants qui ont émis ou soutenu la théorie histologique du sommeil, nous chercherons à l'appliquer au cas particulier de la narcose morphinique.

Les récentes études sur la fine histologie des centres nerveux ont permis de découvrir et de comprendre l'indépendance relative des cellules nerveuses, qui communiquent, avec les cellules voisines, non par continuité, mais par contiguïté des arborisations terminales du prolongement cylindraxile des unes avec les prolongements protoplasmiques des autres.

De plus, des faits d'observation dus à Wiedersheim (*Anat. Anzg.*, 1890, cité par Duval) justifient l'hypothèse de la mobilité de ces cellules ou de leurs ramifications terminales qui, par amiboïsme, pourraient s'allonger ou se rétracter.

Par suite de ces mouvements, les rapports de contiguïté, qui établissent des relations entre les neurones, peuvent varier d'un moment à l'autre. D'une part, ces rapports peuvent devenir plus intimes, par l'allongement des ramifications et leur rapprochement, favori-

sant ainsi les communications et l'activité nerveuse; d'autre part les neurones peuvent s'isoler, diminuer ou intercepter les contacts, par rétraction de leurs prolongements, aboutissant à un état favorable au repos.

Or, Mathias Duval, R. Lépine, Pupin admettent que, pendant le sommeil naturel, les ramifications cérébrales du neurone sensitif sont rétractées et que, par suite, les communications, entre l'écorce grise et les centres inférieurs, sont interceptées, ne laissant persister que les réflexes. Dans l'exposé magistral qu'il a donné de cette théorie, le professeur M. Duval ajoute que le réveil s'accompagnerait de l'allongement des ramifications et du rétablissement des contacts. Il dit encore que certaines substances (thé, café, alcool) peuvent être considérées comme des excitants de l'amiboïsme des extrémités nerveuses en contiguïté, provoquant le rapprochement des ramifications et facilitant ainsi les communications de neurone à neurone, et l'activité.

Puisqu'on accorde à certains agents ou médicaments, connus comme stimulants de l'activité nerveuse, le pouvoir de provoquer leurs effets en facilitant les communications entre neurones, il n'y a pas de raison pour refuser aux hypnagogues, et à la morphine en particulier, qui ont des actions contraires, le pouvoir de provoquer un mouvement inverse et de modérer ou supprimer les activités nerveuses, par rétraction des ramifications cellulaires et interception des contacts.

On a d'ailleurs un excellent exemple de la suppression de l'amiboïsme des cellules mobiles, dans l'action

anesthésiante, bien connue et directement observée, de l'anhydride carbonique sur les éléments de la lymphe.

Sous l'influence de cet agent, les leucocytes cessent momentanément de lancer des pseudopodes ; ils se rétractent et deviennent globuleux.

L'hypothèse d'un effet analogue de la morphine et des hypnagogues, sur les cellules nerveuses, est donc parfaitement logique.

Chez les animaux qu'elle narcotise, la morphine déterminerait, d'abord, une stimulation de l'amiboïsme et l'allongement des ramifications terminales, produisant la suractivité fonctionnelle du début ; puis, par imprégnation plus profonde, la rétraction de ces prolongements, l'isolement des neurones et l'état de repos qui caractérise l'hypnose.

Au moment des excitations intercurrentes, qui viennent troubler le sommeil, les contacts pourraient se rétablir soudainement et passagèrement, mais la persistance de la modification médicamenteuse laisserait, aux manifestations du réveil apparent, les caractères que nous leur connaissons.

Quant aux espèces non narcotisées, pourquoi, chez elles, n'admettrait-on pas que la morphine, au lieu de produire la rétraction des prolongements, indispensable à la suspension des activités, se limiterait à des troubles du fonctionnement cellulaire, par imprégnation protoplasmique médicamenteuse. Ces troubles pouvant aussi s'accompagner de l'exagération des rapports de contiguïté, nous expliqueraient les manifestations excitantes, avec désordres cérébraux, ivresse agitante, hallucination, incoordination, etc..

qui caractérisent le morphinisme dans ces espèces. Il y a dans ces faits une simple question d'impressionnabilité différente, dont les exemples abondent en pharmacodynamie.

Ce ne sont assurément là que des hypothèses, mais, dans l'état actuel de nos connaissances, et arrivé à cette limite extrême de l'interprétation des effets d'un médicament, il est bien difficile d'apporter autre chose :

Parmi celles qu'on pourrait admettre, l'hypothèse, à laquelle nous nous arrêtons, a, au moins, le grand avantage d'être en harmonie parfaite avec les données récentes de l'histologie et de la physiologie et de nous montrer, de plus, où pourraient se trouver les points de comparaison possible, entre le sommeil naturel et le sommeil artificiel.

Ce n'est assurément pas du côté des modifications circulatoires, car, si, d'après les études de pharmacodynamie comparée, dont nous avons exposé les résultats, on trouve, d'une part, des sujets narcotisés avec vasodilatation, hypotension vasculaire et stase sanguine, d'autre part, des animaux non endormis, avec vasoconstriction et hypertension artérielle, il est facile d'arriver, par l'expérience et par le raisonnement, à conclure en faveur du principe de l'indépendance qui existe entre les modifications de la circulation cérébrale et l'hypnose.

Si les vaso-moteurs sont excités dans certaines espèces et déprimés chez les autres, c'est par une action corrélatrice et analogue à celle qui agit sur les centres encéphaliques et qui fait que les animaux sont

excités ou narcotisés. Il est possible que, dans certaines circonstances, les modifications circulatoires ajoutent leur influence à l'action directe du médicament sur les centres nerveux, mais il n'y a certainement pas de rapport immédiat, de cause à effet, entre les deux modifications. L'une n'est pas la cause première et exclusive de l'autre.

CHAPITRE IX

RECHERCHES SUR QUELQUES POINTS RELATIFS AUX ACTIONS DE L'APOMORPHINE SUR LE SYSTÈME NERVEUX

I

Nous avons rappelé (voy. p. 76) l'opinion de quelques expérimentateurs et thérapeutes, relativement aux propriétés générales de l'apomorphine. Nous avons vu que chez l'homme, en particulier, on a observé après l'injection, avant ou après les vomissements, de la somnolence, de l'abattement, parfois du collapsus.

Bordier a même dit que ces phénomènes de dépression rappelaient l'origine de l'apomorphine.

Chez les animaux, le chien notamment, la plupart des expérimentateurs s'accordent à attribuer à l'apomorphine des actions excitantes, que nous avons d'ailleurs décrites, et que quelques-uns ont vu suivre d'abattement, de tendance au sommeil, avec paralysie complète, à la suite de l'injection des doses élevées.

Nous savons maintenant dans quelles conditions, et avec quel sel d'apomorphine, on peut produire sûrement, chez les animaux, des effets dépressifs nerveux, fort remarquables.

La cause et le mécanisme de ces effets sont certai-

nement très difficiles à débrouiller, mais nous ne sommes pas éloigné de croire, avec quelques auteurs, qu'il s'agit d'une simple modification des propriétés de la morphine, dont certaines électivités sont exagérées, par suite du changement qu'elle éprouve, dans sa constitution chimique, en devenant apomorphine.

Les liens de parenté, qui unissent les deux agents, sont nombreux, mais ils ressortiront beaucoup mieux de la comparaison spéciale que nous ferons bientôt entre l'apomorphine et la morphine.

Pour le moment, nous nous bornerons à constater qu'en devenant apomorphine la morphine semble perdre, non pas complètement mais en grande partie, son caractère de modificateur cérébral et psychique, pour devenir un bulbo-médullaire plus énergique et acquérir des affinités électives renforcées, pour les parties du système nerveux situées à la périphérie. Excitante des centres moteurs du bulbe et de la moelle, l'apomorphine les paralyse à hautes doses et rapidement, chez tous les animaux, lorsqu'elle est à l'état de sel amorphe et introduite en masse dans la circulation.

Nous avons vu que l'action paralysante du chlorhydrate amorphe est assez puissante pour déterminer, même à une dose inférieure à la morphine, la suspension de toutes les activités bulbo-médullaires, arrêter, passagèrement ou définitivement, la respiration et tuer le sujet dans un collapsus soudain et complet.

Par contre, quand, à la suite de son absorption progressivement croissante, ou après une injection d'une dose forte de sel cristallisé, l'apomorphine a déterminé a série des manifestations excitantes que nous lui

connaissions, elle conduit, nous l'avons vu, à une phase de convulsions généralisées avec accès cloniques et tétaniques très violents.

Or, ces effets excitants et convulsivants, dépendent de l'action du poison sur les centres convulsifs du bulbe; les expériences suivantes le démontrent :

EXPÉRIENCE CLXXXIV (19 mai 1897).

Chien, race commune, petite taille, 9 kilogrammes. On se met en mesure de pratiquer la respiration artificielle et, avec le myélotome, on sectionne la moelle, entre l'occipital et l'atlas.

L'animal ainsi préparé, on injecte, en trois fois, dans la jugulaire, 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Après chaque injection on observe de l'accélération cardiaque et des mouvements spontanés des membres antérieurs, qui s'agitent avec un mouvement d'avant en arrière; mais il n'y a pas de grandes crises, et l'animal meurt sans spasmes. A l'autopsie on a constaté une hémorragie abondante dans le canal rachidien; en outre, la section de la moelle n'avait pas été complète; une partie des cordons latéraux avait été respectée.

L'expérience devait être reprise dans des conditions meilleures.

EXPÉRIENCE CLXXXV (29 janvier 1898).

Chien de berger, 19 kilogrammes, jeune et vigoureux. Sous anesthésie au chloroforme, on découvre, avec soin, la moelle cervicale, vers le milieu du cou, pour avoir la certitude de la sectionner complètement au moment voulu. Après avoir placé, dans la trachée, le tube, pour la respiration artificielle, on laisse l'animal se réveiller complètement. Une demi-heure

après, on injecte lentement, dans la jugulaire, 35 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, en solution à 2 pour 100. On voit apparaître bientôt des troubles de la respiration, de la salivation, de l'agitation et des mouvements de défense d'une grande violence, qui aboutissent, en moins de trois minutes, à une crise épileptiforme typique. On se dispose à pratiquer la respiration artificielle et, rapidement, on sectionne en travers la moelle cervicale découverte. L'agitation et les manifestations convulsives disparaissent dans le tronc et les membres, mais persistent manifestement dans les muscles de la partie supérieure du cou et de la tête. Il y a des intervalles de repos complet, mais, par accès, les crises réapparaissent, toujours limitées à la tête. On voit les muscles de la face se contracter; les paupières se ferment convulsivement, les mâchoires s'ouvrent et se mettent ensuite à claquer, la bouche est remplie de mousse; on a, en somme, de ce côté, toutes les manifestations de la crise, telles qu'on les observe habituellement.

Dans les conditions où a été faite cette dernière expérience, on peut conclure à la part prépondérante des actions bulbaires, dans la production des grands accès et des crises épileptiformes que produit l'apomorphine, mais, par comparaison avec ce que nous a donné la morphine, nous voyons que la première est beaucoup plus active que la seconde, et que ces influences excitantes sur le bulbe sont notablement exagérées et plus dangereuses.

II. ACTION DE L'APOMORPHINE SUR LES ÉLÉMENTS PÉRIPHÉRIQUES

Chez les animaux qui recevaient, dans les veines, des doses fortes de chlorhydrate d'apomorphine amorphe,

nous avons obtenu l'immobilisation parfaite, avec résolution musculaire et une insensibilité telle, qu'on pouvait faire une opération douloureuse sans la moindre défense ; la plupart du temps, cet état de collapsus, plus ou moins durable, coïncidait avec la persistance du réflexe cornéen.

D'un autre côté, certains essais de Bergmeister et Ludwig, de Stocquart, etc., accordaient aux solutions d'apomorphine des propriétés anesthésiques locales assez curieuses.

C'est ce qui nous a décidé à rechercher de plus près les électivités particulières de cet alcaloïde, sur les organes situés à la périphérie. Pour cela, nous avons fait, sur la grenouille et sur le cobaye, quelques expériences, dont voici l'exposé aussi sommaire que possible :

EXPÉRIENCE CLXXXVI (28 juin 1890).

A une grenouille très vigoureuse, j'injecte 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine, sous la peau de la patte postérieure gauche. Quelques instants après, la sensibilité de la région était éteinte, puis, après un peu d'agitation, l'animal a surtout présenté des troubles moteurs, qui ont apparu d'abord dans le membre injecté, puis se sont généralisés. Cependant, avant d'être complètement immobilisé, l'animal répondait aux excitations par des mouvements cloniques assez brusques, auxquels ne participaient pas, ou très faiblement, les muscles du côté correspondant à l'injection.

Lorsque la grenouille, arrivée à la dernière période de l'intoxication, était plongée dans l'inertie la plus complète, elle n'avait pas perdu toute sensibilité, sauf cependant dans la ré-

gion injectée ; un choc, un pincement déterminait une sorte de spasme au niveau du gosier.

Ayant découvert les nerfs moteurs des deux membres postérieurs, nous avons vu que l'excitation électrique, *du bout périphérique*, ne déterminait plus la contraction des muscles de la patte injectée, tandis que les mouvements se produisaient parfaitement du côté opposé. Des deux côtés, l'excitation du bout central des nerfs produisait le spasme du gosier, seule manifestation possible à la grenouille.

EXPÉRIENCE CLXXXVII (25 juillet 1892).

A une grenouille dépourvue de cerveau, depuis trois jours, j'injecte, dans la patte droite, 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine amorphe. Au bout d'une dizaine de minutes, l'animal, jusque-là immobile, s'agite, a des mouvements des mâchoires, de flexion et d'extension de la tête et, après deux ou trois efforts, rejette une certaine quantité de mucus en ouvrant largement la bouche.

A ce moment, je constate, par des pincements, que la sensibilité de la patte qui a reçu l'injection est émoussée ; d'ailleurs ses mouvements sont moins libres, et, dans les déplacements, elle reste en arrière en demi-extension.

Des efforts, avec rejet de mucus, se reproduisent encore et sont assez violents, pour déterminer une sorte de refoulement en avant de la muqueuse œsophagienne, qui arrive à faire saillie à l'extérieur entre les deux mâchoires. De plus, l'animal a des mouvements réflexes très significatifs et se frotte la muqueuse de la bouche avec les pattes antérieures.

La paralysie, localisée d'abord dans le train postérieur, gagne progressivement les autres régions et la grenouille est tombée bientôt dans un état d'immobilité absolue ; mais les mouvements du cœur ne se sont arrêtés que longtemps après. Pendant la phase d'immobilité, nous avons constaté que l'excitation du

bout périphérique du nerf moteur se rendant à la région apomorphinisée ne donnait rien, tandis que du côté opposé on avait des contractions.

EXPÉRIENCE CLXXXVIII (18 février 1897).

A. — J'injecte sous la peau d'une grenouille, dans la région du gastro-cnémien, 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé. Peu de temps après, j'observe nettement de la gêne motrice dans la patte qui a reçu l'injection; cette patte reste en arrière, pendant les mouvements de déplacement de l'animal, tandis que, du côté opposé, tout est normal. À l'aide d'excitations électriques modérées, j'explore la sensibilité de la région et n'obtiens pas de résultats; l'excitation ne paraît pas sentie, tandis que le même courant, porté sur la peau du côté sain, produit des mouvements de défense et des réflexes qui se généralisent dans les deux membres.

Il est évident* cependant que, si le courant que j'emploie ne réveille pas de sensations, il détermine des contractions localisées du muscle touché par l'excitateur.

Je laisse une dizaine de minutes s'écouler et, à droite et à gauche, j'isole le nerf moteur du gastro-cnémien, que je coupe, en ménageant les bouts périphériques et centraux.

De part et d'autre l'excitation du bout médullaire détermine des manifestations de sensibilité, tandis que l'excitation du bout périphérique, même avec un courant fort, ne produit rien sur le muscle correspondant à l'injection. Du côté sain, tout est normal.

Il est aisé de conclure de ces faits que l'apomorphine a agi sur les éléments qu'elle a pu imprégner directement, paralysant d'abord les terminaisons sensitives, puis les terminaisons motrices.

Pendant que se produisaient ces modifications toutes locales, les manifestations d'intoxication, déjà décrites, se déroulaient comme d'habitude.

B. — Les nerfs lombaires étant ménagés, je place un lien circulaire fortement serré, pour intercepter la circulation dans les pattes postérieures d'une grenouille (méthode de Cl. Bernard).

Cela fait, comme précédemment, j'injecte 1 centigramme d'apomorphine cristallisée dans la région du gastro-cnémien gauche.

Au point de vue des modifications locales, *j'ai noté des résultats en tous points identiques aux précédents*. Seuls les symptômes d'empoisonnement général ont fait défaut, par suite de l'interruption circulatoire, entre le point injecté et le tronc.

C. — Une troisième grenouille, *préparée comme la précédente* (interruption circulatoire dans le train postérieur, les nerfs étant ménagés) reçoit 1 centigramme d'apomorphine cristallisée, sous la peau d'une patte de devant.

Les troubles généraux ont été lents à apparaître, mais au bout d'une heure environ, on constate cependant que les mouvements sont moins faciles et que, après un saut, les membres postérieurs reviennent difficilement à leur position première ; ils restent étendus en arrière. Ces manifestations s'accusent et, bientôt, l'animal est dans un état de dépression générale assez accusé, n'ayant plus aucun mouvement spontané.

Par des pincements d'abord, puis par des excitations électriques modérées ensuite, je constate que la sensibilité est conservée ; chaque excitation, chaque pincement provoque un mouvement de défense très mou, mais constant.

L'exploration des troncs nerveux, dans les deux sens donne des résultats positifs, de même que l'excitation directe des muscles.

Cette expérience confirme donc la nécessité d'une imprégnation directe, dans la production des modifications locales que nous avons signalées.

D'ailleurs, ces modifications sont en rapport avec la dose et sont moins prononcées, quand on emploie des doses faibles et des solutions diluées.

D. — Avec le chlorhydrate d'apomorphine amorphe, nous avons répété les mêmes essais, en nous plaçant dans des conditions en tous points identiques ; à part quelques nuances dans l'intensité, d'ailleurs difficiles à définir, nous avons obtenu des résultats semblables.

EXPÉRIENCE CLXXXIX (5 janvier 1893).

A deux grenouilles normales, j'injecte, sous la peau de la patte postérieure droite, 2 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé.

Ces doses, au début, n'ont en rien modifié les mouvements ; les deux grenouilles se déplaçaient, sautaient comme à l'état normal, sans différence appréciable dans les détentes de chaque membre. Cependant, à l'exploration, on pouvait constater que la sensibilité était notablement émoussée du côté droit ; au contact, au choc, à la pression ou avec des pincements, c'était très apparent. On le vérifiait également par l'emploi de l'excitateur électrique. Quand celui-ci était porté sur la patte gauche, il déterminait toujours des mouvements de défense ; sur la patte droite, à égalité de courant et même avec un courant un peu plus fort, beaucoup d'excitations ne produisaient rien. On voyait seulement quelques mouvements localisés, déterminés probablement par le contact immédiat du courant. Quoi qu'il en soit, l'action du médicament, sur la sensibilité, n'était pas douteuse.

Pour accuser les effets, je fais une nouvelle injection de 1 centigramme, toujours du côté droit. L'insensibilité devient plus profonde, mais bientôt apparaissent les troubles moteurs, dans la patte qui a reçu le médicament ; celle-ci a perdu la liberté de ses mouvements, elle est restée inerte, en extension, et quand, par suite de l'absorption, les effets généraux se sont montrés, on a pu voir quelques spasmes des muscles des autres régions, spasmes pendant lesquels l'organe médicamenté restait toujours inerte.

La grenouille est bientôt complètement paralysée.

Alors, par des excitations électriques à tous les degrés, je me suis assuré :

1° Que les muscles de la patte paralysée répondaient, par une contraction idio-musculaire, aux excitations portées directement sur eux, tandis qu'ils ne répondaient pas à l'excitation portée sur le trajet de leurs nerfs moteurs.

2° Que les excitations du bout central des nerfs provoquaient un léger spasme dans la région de la gorge.

EXPÉRIENCE CXC (5 janvier 1893).

Après isolement des nerfs lombaires, on place un lien serré autour du corps de deux grenouilles, pour interrompre les communications vasculaires dans le train postérieur, suivant le procédé de Cl. Bernard. A l'une, on injecte l'apomorphine dans les deux pattes postérieures, à l'autre, dans une patte de devant.

La première a présenté progressivement la perte de la sensibilité puis du mouvement, dans les deux membres qui avaient reçu la solution d'apomorphine, sans aucune manifestation générale. Les deux pattes, paralysées, étaient étendues en arrière, inertes, et quand, à l'aide de ses membres antérieurs, la grenouille cherchait à se déplacer, elle traînait derrière elle son train postérieur.

Une excitation électrique, même forte, sur le bout périphérique des nerfs moteurs des régions paralysées ne donnait aucun résultat, tandis qu'on obtenait des contractions localisées, en portant l'excitateur sur les muscles eux-mêmes. L'excitation du bout central des troncs nerveux produisait des mouvements de défense dans le train antérieur.

La deuxième grenouille, après quelques spasmes généralisés, est tombée dans l'inertie la plus complète; après imprégnation totale, elle est restée immobile, les globes oculaires rentrés et les paupières closes; quand on la touchait, elle ne réagissait

pas; mais quand on excitait les nerfs moteurs ou les muscles des membres postérieurs, on obtenait des contractions.

EXPÉRIENCE CXCI (7 janvier 1895).

A. — Sur deux grenouilles, préparées comme précédemment (lien circulaire autour du corps après isolement des nerfs), j'injecte, dans une patte postérieure, une solution de chlorhydrate d'apomorphine à 2 pour 100, et, du côté correspondant, je constate : 1° L'atténuation de la sensibilité avant toute modification motrice ; 2° la paralysie motrice progressive, déterminant l'inertie de l'organe ; 3° à l'excitation du nerf, *a*, bout périphérique, l'absence complète de contraction ; *b*, bout central, la conservation de l'excitabilité du tronc, traduite par des mouvements de défense, dans les autres parties du corps, non médicamentées ; 4° la conservation de l'excitabilité même du muscle qui, au courant porté sur lui, répond par une contraction localisée faible.

B. — Deux autres grenouilles, préparées comme les précédentes, reçoivent une injection de morphine, dans la partie antérieure du corps. Une d'elles a présenté d'abord des spasmes convulsifs, avec hyperexcitabilité et contracture tétanique généralisée; chez la deuxième, ces premières manifestations excitantes ont été moins apparentes, mais finalement, l'une et l'autre sont arrivées progressivement à la phase de paralysie générale.

Pendant qu'elles étaient inertes, j'ai pu m'assurer qu'une excitation, portée sur le bout périphérique d'un nerf moteur, provoquait parfaitement la contraction des muscles.

On peut condenser les résultats de ces diverses expériences, dans les termes suivants :

Si l'on injecte une solution d'apomorphine sous la peau d'un membre postérieur d'une grenouille, on

constate d'abord, une diminution de la sensibilité, puis de la gêne motrice et de la paralysie, *dans les régions médicamentées*. Quand l'absorption n'est pas entravée et peut transporter le médicament, jusqu'au contact des centres nerveux, ces premières manifestations locales sont suivies de symptômes généraux : spasmes convulsifs, puis paralysie totale.

L'insensibilité périphérique, superficielle, localisée aux parties touchées par le médicament, laisse persister la conductibilité *centripète* des nerfs. Pendant la phase de paralysie totale, l'excitation directe des nerfs moteurs provoque des contractions musculaires, *excepté dans les groupes touchés par la solution d'apomorphine*.

Par conséquent, dans les conditions précédentes, et du côté du point d'injection, il y a d'abord paralysie des terminaisons sensitives, avec conservation de la conductibilité centripète des nerfs, puis paralysie motrice, avec perte de la conductibilité centrifuge.

Quand le poison a été absorbé et a produit des phénomènes dépressifs généraux, ceux-ci sont la conséquence d'actions centrales, car, exception faite pour la région médicamentée, l'excitation des nerfs moteurs provoque toujours du mouvement.

Quand, après isolement des nerfs et interruption des communications vasculaires par un lien serré autour du corps, suivant la méthode de Cl. Bernard, on fait l'injection dans un membre postérieur, l'absorption ne se produit pas et il n'y a pas de phénomènes généraux ; seuls les organes touchés par le poison présentent de l'insensibilité locale et de la paralysie, avec

perte de la conductibilité *centrifuge* des nerfs. On peut remarquer alors, comme dans toute autre circonstance, que, si l'excitation du nerf moteur est négative, l'excitation directe du muscle provoque habituellement une contraction, localisée au point touché. Dans les mêmes conditions, l'insensibilité périphérique produite n'intéresse pas les troncs nerveux, qui conservent parfaitement leur conductibilité *centripète*.

Quand, sur une grenouille, toujours pourvue du lien circulaire, avec conservation des relations nerveuses, on fait l'injection d'apomorphine *en avant*, on voit apparaître et se succéder les symptômes généraux habituels ; d'abord les spasmes convulsifs généralisés, puis la phase paralytique, qui, ayant alors pour cause l'action de l'alcaloïde sur les centres, retentit sur tous les organes, y compris les membres postérieurs, où le poison n'a pas été transporté.

Dans ce cas, l'excitation périphérique des nerfs moteurs est toujours positive ; la sensibilité est conservée, mais va en s'atténuant, par suite de l'imprégnation toxique des centres nerveux.

Par conséquent, dans les actions paralysantes de l'apomorphine, chez la grenouille, il y a à distinguer celles qui sont d'origine centrale et celles qui proviennent du contact immédiat du médicament avec les organes de sensibilité et de mouvement. Mais il paraît bien certain que, pour produire les modifications périphériques que nous avons décrites, une imprégnation directe est nécessaire ; ces modifications sont donc locales et ne sauraient, dans les conditions habituelles, se généraliser par l'absorption et le transport du médi-

cament au contact des terminaisons sensitives et motrices.

Dans tous les cas, l'apomorphine respecte généralement l'intégrité physiologique du muscle et ne l'altère qu'aux doses très élevées.

Incidemment, nous avons observé et rappelons que l'ablation du cerveau ne modifie pas les effets de l'apomorphine, chez la grenouille ; elle paraît seulement faciliter la production de certains phénomènes d'origine bulbaire.

En somme, il n'est pas douteux que l'apomorphine possède des propriétés anesthésiques locales. Mais ces propriétés sont-elles utilisables, pratiquement, et peut-on compter sur elles, dans les circonstances où l'on songerait à substituer ce médicament à la cocaïne, par exemple ?

Nous ne le pensons pas, car les quelques essais que nous avons tentés, dans ce sens, sont loin d'être satisfaisants.

Ce n'est qu'à la suite d'instillations répétées de la solution, à 2 pour 100, d'apomorphine cristallisée, dans le cul-de-sac conjonctival du chien, que nous avons obtenu, *quelquefois*, une insensibilisation légère, la plupart du temps peu apparente et toujours fugace.

De même, chez le cobaye, l'injection hypodermique des solutions du sel cristallisé ou du sel amorphe, dans un point déterminé du corps, dans le tissu conjonctif de la face plantaire du pied, par exemple, produit une anesthésie locale qui ne semble pas utilisable. Cette

anesthésie est pourtant beaucoup plus accusée que sur la conjonctive ; on peut pincer, inciser et trancher les tissus, qui ont été au contact du médicament, sans provoquer des défenses ; mais, pour en arriver là, il faut se servir de doses qui sont toujours supérieures à celles qui sont suffisantes pour produire des effets généraux, après absorption.

Nous ne partageons donc pas l'enthousiasme des auteurs qui ont vanté les qualités de l'apomorphine, comme anesthésique local, trouvant en elle, par rapport aux autres agents de ce groupe, beaucoup plus d'inconvénients et de dangers que d'avantages réels.

CHAPITRE X

LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

I. LES ÉLECTIVITÉS ET LES ACTIONS DE LA MORPHINE ET DE L'APOMORPHINE

Il est certain qu'au premier abord il semble y avoir, entre la morphine et l'apomorphine, des différences pharmacodynamiques importantes ; pratiquement surtout, on ne remplira jamais, avec l'une, les indications essentielles qui sont remplies par l'autre, de telle sorte que l'on comprend, dans une certaine mesure, que l'étude de ces deux agents soit faite séparément, dans les thérapeutiques, et qu'on ne songe même pas à les comparer l'un à l'autre ; bien plus, si une comparaison est faite, entre les effets généraux de l'apomorphine et ceux d'autres médicaments, c'est dans le groupe des vomitifs qu'on la limite. Ainsi, dans quelques ouvrages, on voit exprimer l'opinion que les phénomènes généraux, produits par l'apomorphine, sont assez semblables à ceux de l'ipéca et du tartre stibié.

D'ailleurs, dans les classiques, l'apomorphine est étudiée dans le chapitre des *vomitifs* et on ne retient encore, de ses actions, que son emploi comme *expectorant*, dans les affections broncho-pulmonaires, puis, comme

sédatif dans l'hystérie, l'épilepsie, la chorée et le hoquet (Gowers, Carrier, Meynet, Weill, etc.).

Personne encore, du moins à notre connaissance, n'a eu l'idée de rechercher systématiquement, dans les seules origines de l'apomorphine, les propriétés essentielles qui la caractérisent ; et c'est pourtant de ce côté que nous trouvons les rapprochements les plus intéressants à faire.

De l'ensemble des études expérimentales de pharmacodynamie comparée, que nous avons poursuivies sur des animaux d'espèces très différentes, avec les deux médicaments qui font l'objet de ce travail, il ressort clairement que *toutes les manifestations de l'apomorphine ne sont que la reproduction, ou la simple modification, de propriétés qu'on peut retrouver dans les effets de l'apomorphine.*

Et d'abord, l'action nauséuse, qui fait de l'apomorphine le type des vomitifs centraux, n'est que l'exagération d'une propriété que possède la morphine et que nous avons vu se manifester avec elle, suivant un mécanisme absolument identique à celui qui préside à la production du vomissement apomorphinique.

C'est, de part et d'autre, la même action sur les centres bulbaires, action devenue constante et dominante pour l'apomorphine, qui est surtout et partout un excitant.

Quant à l'action expectorante, on peut en trouver la raison dans ce fait, que tout vomitif qui est donné à dose nauséuse peut modifier la sécrétion bronchique et faciliter l'expulsion des mucosités ; ce ne serait alors qu'une généralisation de l'augmentation des sécrétions, qui accompagne habituellement la nausée. Mais il y

a plus que cela certainement. L'apomorphine a des actions sécrétoires propres, qu'elle manifeste indépendamment du vomissement et qui dérivent de la stimulation des centres excito-sécréteurs. Elles sont analogues à celles que nous retrouvons dans la morphine : très accusées dans les espèces non endormies, mais beaucoup moins intenses chez les animaux qu'elle narcotise, car elles ne sont bien apparentes, alors, que dans les premières phases, habituellement excitantes, de la médication. — Mais le rapprochement est plus remarquable encore, dans ses déductions, quand on entreprend l'analyse des autres symptômes.

Au début de l'action de l'apomorphine, chez les solipèdes, chez les bovins, chez le porc, chez le mouton, chez la chèvre, etc., on note un symptôme très particulier et assez constant, du côté des mouvements des mâchoires. Les animaux mâchonnent, cherchent à manger, saisissent et déchirent, avec les dents, les objets qu'ils peuvent atteindre et qu'ils mordillent avec d'autant plus d'ardeur que la dose de médicament est plus forte. Ils s'attaquent même à leurs propres organes, s'ils n'ont rien de mieux à prendre, et s'entament la peau sans paraître s'apercevoir du mal qu'ils se font.

Or ce besoin de manger, de mordiller, n'est qu'une exagération de ce que produit la morphine, chez les mêmes animaux ; les bœufs, les porcs, les moutons, mais surtout les chèvres morphinisés ont des mouvements de mâchoires, grincement des dents, cherchent à manger ou à mordiller. Le besoin, il est vrai, semble moins impérieux que lorsqu'il s'agit de l'apomorphine, mais, la question d'intensité à part, il se mani-

feste de la même façon. D'ailleurs, comme nous venons de le dire, c'est surtout chez la chèvre que l'action de mordiller, provoquée par la morphine, rappelle le plus complètement l'effet de même genre que produit l'apomorphine. Dans l'un comme dans l'autre cas, il s'agit d'une manifestation de l'effet excitant du médicament, sur les centres bulbaires des mouvements de mastication.

Si, revenant aux phénomènes généraux apparents, que produit le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé chez le chien, nous les mettons en parallèle avec ceux que l'on observe chez le cheval, chez le bœuf, chez le porc et chez le chat, qui ont reçu une injection de chlorhydrate de *morphine*, nous sommes frappés des points de ressemblance qu'ils ont entre eux.

Par exemple, il suffit de lire attentivement les descriptions que nous avons données (pages 55, 56 et 57) des effets apparents produits, par la *morphine* chez le porc, et de les comparer, en tenant compte des différences essentielles, avec une quelconque de nos descriptions des effets apparents de l'*apomorphine* cristallisée, chez le chien, pour se convaincre, bien facilement, par la presque identité des manifestations, de l'analogie des effets primitifs occasionnels.

Ce sont les mêmes signes d'inquiétude et d'agitation; le même besoin de se déplacer et de courir, transformé en un mouvement de fuite, avec affolement, quand on cherche à intervenir, soit pour stimuler, soit pour atteindre le sujet. — L'hypersécrétion salivaire, la vaso-constriction, l'accélération des grandes fonctions, parfois la faiblesse du train postérieur et l'attitude

hypnoïde complètent la ressemblance, qui peut même, ultérieurement, devenir plus frappante encore, par l'apparition de la tendance à tourner en manège, sur un cercle plus ou moins restreint. Ce dernier symptôme est fréquent, chez les chiens *apomorphinisés*; nous l'avons vu souvent, chez les porcs *morphinisés*.

Toutes les fois que la morphine peut se comporter comme un excitant et, dans une espèce, perd sa propriété, si importante, de médicament hypnagogue, on la voit produire la plupart des effets de son dérivé, l'apomorphine. Voilà pourquoi, chez les animaux qu'elle n'endort pas, cheval, bœuf, porc, mouton, chèvre, etc., on peut arriver à constater que les manifestations du morphinisme sont, à quelques différences près, tenant d'ailleurs à l'intensité plutôt qu'à la nature des effets, assez semblables à celles que produit l'apomorphine. C'est ce que la comparaison de mes descriptions pourra encore montrer.

Enfin, quand, avec ou sans action hypnotique préalable, la morphine est injectée à dose de plus en plus forte, elle provoque les grandes convulsions que nous connaissons et que l'apomorphine, elle aussi, peut déterminer, mais à dose plus faible. Du reste, les effets convulsivants, de l'un et de l'autre agent, ont une même origine et dépendent essentiellement d'influences bulbaires.

En somme, quant à la nature même de ses effets, la morphine ne se sépare bien de l'apomorphine que chez les animaux qu'elle endort, et encore peut-on trouver, dans certaines de ses manifestations, des effets d'exci-

tations qui, sans changement d'électivités, prédominent et ne font que s'exagérer dans l'apomorphine.

Dans les espèces non narcotisées, au contraire, les symptômes du morphinisme ressemblent beaucoup à ceux de l'apomorphine, de telle sorte que, de ce côté, on peut voir un trait d'union, *physiologique*, entre les deux médicaments ; l'apomorphine produisant, chez le chien, la plupart des effets que produit la morphine chez les animaux qu'elle n'endort pas.

Nous pouvons donc ramener tout ce qui précède à la proposition schématique suivante :

Pharmacodynamiquement, la morphine devient apomorphine, en perdant ses propriétés narcotiques et en exagérant les divers effets excitants qu'elle possède.

Mais nous avons dit aussi, plus haut, qu'en devenant apomorphine, la morphine semble perdre, non pas complètement, mais en grande partie, ses électivités dominantes cérébrales, pour devenir un bulbo-médullaire plus actif ; nous y revenons encore ici, pour ajouter que, dans les manifestations de l'apomorphine, on trouve en effet la preuve des influences qu'elle exerce sur les fonctions du cerveau.

Chez l'homme, ces influences sont plus souvent dépressives que chez les animaux, puisque beaucoup d'auteurs ont vu du collapsus, avant ou après le vomissement et, généralement, quand un individu a vomi, à la suite d'une injection hypodermique d'apomorphine, il éprouve un besoin impérieux de se reposer et de s'endormir, qui ne ressemble pas à ce que l'on voit avec les autres émétiques.

Chez les animaux, y compris le chien, les influences cérébrales de l'apomorphine sont plutôt excitantes; elles se traduisent, nous l'avons vu, par des troubles psychiques, de l'effarement, une sorte d'ivresse agitante avec hallucinations; l'animal est devenu craintif, peureux; quand on le pourchasse il s'affolle et semble avoir moins de coordination dans la direction de ses actes et de ses mouvements. Sans trop forcer les analogies on peut dire, par exemple, que les modifications cérébrales qu'éprouve le chien apomorphinisé rappellent un peu celles que produit la morphine, dans les espèces qu'elle n'endort pas.

Par conséquent, dans l'apomorphine, il y a, ce n'est pas douteux, des électivités sur les centres cérébraux, qui rappellent ses origines; mais, assurément, ces électivités ont perdu une grande partie de leur importance et sont assez modifiées.

Il y a certainement, dans les actions de ce médicament sur les centres nerveux, chez l'homme en particulier, quelque chose de spécial, qui, dans certaines circonstances, le rend fort désagréable à employer, à cause des états syncopaux soudains qu'il provoque parfois, avant la nausée, et du collapsus plus ou moins alarmant qui accompagne son action.

Ces accidents sont peut-être *plus effrayants que réellement dangereux*, mais ils ont suffi, cependant, pour discréditer le remède, et nous le comprenons très bien.

Ainsi, lorsque nous avons entrepris l'étude de l'apomorphine, avec le professeur agrégé J. Boyer, quelques essais ont été faits par lui, dans le service de

M. le professeur Lépine, sur plusieurs malades; or, chez l'un d'eux, après l'administration d'une solution d'un sel cristallisé, *très pur*, le vomissement a été précédé d'une brusque syncope, avec un état général si alarmant, que notre enthousiasme a été singulièrement refroidi. — Depuis, nous n'avons pas osé courir les chances d'une pareille émotion, et, de l'apomorphine, nous gardons l'impression que, si, au dire de beaucoup d'auteurs, c'est un vomitif précieux, c'est aussi un agent qui peut ménager des surprises bien désagréables. Nous ne voyons pas bien, comment serait accepté, dans une famille, un accident comme celui auquel M. J. Boyer a assisté à l'hôpital; voilà pourquoi, étant donnés, de plus, les résultats expérimentaux que nous avons rapportés, nous nous demandons si, comme vomitif, l'apomorphine peut être jamais appelée à un avenir quelconque en thérapeutique.

D'ailleurs, à côté du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, qui offre le plus de garanties, au point de vue de la pureté chimique et de la constance des effets, nous avons un chlorhydrate amorphe, qui, d'après nos expériences, chez le chien, se comporte tout différemment, quand on l'introduit dans une veine à dose un peu élevée.

En effet, en injection veineuse, après quelques mouvements de défense, très fugaces, l'apomorphine amorphe provoque, chez presque tous les animaux, un calme profond, qui débute souvent par une syncope respiratoire, coïncide avec une hypotension vasculaire énorme, avec inertie, résolution musculaire complète, atténuation ou disparition de la sensibilité. Ces

troubles, que nous comparerions volontiers aux accidents syncopaux et au collapsus observés chez l'homme, après les injections hypodermiques d'apomorphine, ne s'observent pas avec la morphine, ou du moins ont des caractères très différents, alors même que ce dernier alcaloïde est introduit dans une veine, dans des conditions identiques. On s'en rendra facilement compte, en comparant les deux essais suivants avec les expériences XX, XXI, XXII et XXIII (voir pages 100 et suivantes).

EXPÉRIENCE CXCH (2 avril 1897).

Chien de rue, 14 kilogrammes. Par la veine jugulaire, nous injectons, d'un seul coup, 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine, solution à 2 pour 100. Un peu d'agitation au début, réveil du péristaltisme, puis calme profond; l'animal cesse de se défendre, il est inerte, mais sans résolution musculaire. Il conserve, au contraire, une certaine raideur, qui lui fait, malgré tout, résister aux attitudes qu'on cherche à lui imposer; il a des défenses et sa sensibilité n'est pas éteinte, comme au début de l'action de l'apomorphine amorphe.

Quand on pince le sujet il se plaint, s'agite et cherche à fuir comme l'animal morphinisé.

Les plaintes deviennent des cris aigus et les défenses sont énergiques, au moment où je fais une incision au scalpel, pour découvrir un nerf. Il n'y a rien de l'inertie et de l'insensibilité, consécutives à une injection veineuse de la même dose d'apomorphine amorphe.

EXPÉRIENCE CXCHII (2 avril 1897).

Petit roquet de 9 kilogrammes. Injection de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine dans la jugulaire. Quelques

troubles respiratoires au début, avec intermittence et tendance à l'arrêt en expiration, mais pas de syncope vraie.

Le petit chien est rapidement plongé dans le sommeil morphinique, mais il conserve sa sensibilité et a des défenses assez énergiques, lorsqu'on le pique ou bien lorsqu'on pratique sur lui la découverte de la carotide.

Les animaux qui reçoivent de la morphine, dans une veine, sont donc moins déprimés et présentent un ensemble de symptômes apparents moins graves, que ceux qui reçoivent de l'apomorphine amorphe.

Il suffit d'ailleurs, pour mieux accuser la différence, de rappeler que, chez le chat et chez le cabri (voir pages 232 et 234), l'apomorphine amorphe, injectée dans la veine, est un dépressif nervin puissant, un narcotique et anesthésique, tandis que, par la même voie, la morphine n'est toujours qu'un excitant pour ces animaux. Nous verrons plus loin qu'il en est de même chez le mouton.

Cependant, en dehors de ces effets apparents si différents, on a pu voir que les troubles *cardio-vasculaires* produits par les injections veineuses de morphine ou d'apomorphine amorphe se ressemblent beaucoup (voir pages 118 et 404), et établissent, entre ces deux agents, un lien qui n'est pas négligeable.

Nous avons vérifié la chose d'une autre façon, en cherchant à mettre en opposition les effets de la morphine et les effets de l'apomorphine cristallisée, dans les conditions où nous avons déjà étudié les actions antagonistes partielles de cette dernière et du sel amorphe (voir page 131).

EXPÉRIENCE CXCIV (19 mars 1897).

Un chien de 15 kilogrammes étant immobilisé, on inscrit sa pression artérielle, son pouls et sa respiration. Le tracé normal étant pris, une injection de 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine est faite dans la jugulaire.

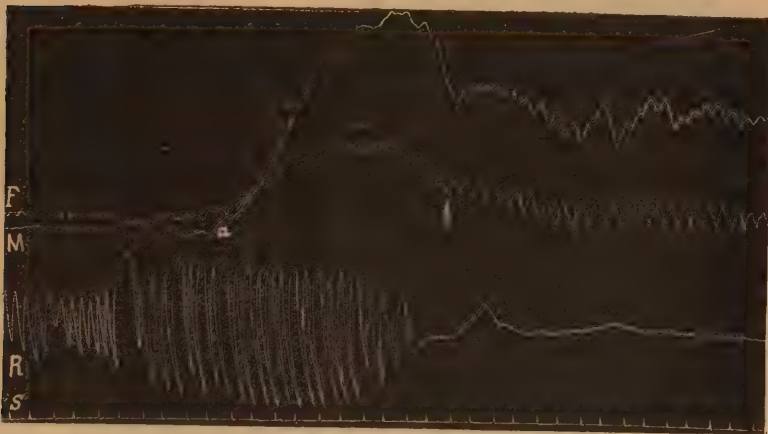


FIG. 197. — Relèvement de la pression artérielle et des actions cardiaques, par une injection veineuse d'apomorphine cristallisée, chez un chien qui a reçu 4 centigrammes de morphine dans une jugulaire. — S, secondes, ligne d'abscisse. — R, respiration. — M, pression carotidienne. — P, sphygmographe. — a, début de l'action de l'apomorphine. (Réduit $1/2$.)

Après une légère élévation, la courbe manométrique tombe progressivement et se maintient à un niveau inférieur. On laisse les choses en cet état, pendant quinze minutes, après quoi on injecte 4 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, dans la veine.

Comme on le voit, sur le tracé 197, cette injection a eu pour résultat, presque immédiat, de relever considérablement la courbe manométrographique et d'imprimer, aux pulsations



Fig. 198. — Sur cette figure on a superposé les modifications produites, chez deux chiens, par une injection veineuse de 0,08 centigrammes de morphine, à l'un, et de 10 centigrammes d'*apomorphine amorphe*, à l'autre.
 Tracé supérieur. — *Chien déjà morphinisé*, dont on a remonté la pression avec l'*apomorphine cristallisée* (10 centigrammes en deux fois); à l'endroit indiqué par la flèche, on injecte, 0,08 centigrammes de *morphine*.
 Tracé inférieur. — Chien ayant reçu déjà de l'*apomorphine cristallisée*; au point indiqué par une flèche, on injecte 0.10 centigrammes d'*apomorphine amorphe*. (Réduction $\frac{2}{3}$.)

sphygmographiques, une énergie que la morphine leur avait fait perdre (voir première partie du tracé).

Les variations observées ont été les suivantes :

	Pression carotidienne.	Pouls.
État normal	146	120
Au moment de l'injection de morphine.	104	150
Cinq minutes après.	120	126
Quinze minutes après	102	156
Après l'injection d'apomorphine cristallisée	166	84

Les deux tracés de la figure 198 sont aussi très démonstratifs, car ils nous montrent qu'une injection veineuse de morphine ou d'apomorphine amorphe, à des chiens qui sont déjà sous l'influence de l'apomorphine cristallisée, produit, sur la pression artérielle, des effets qu'il est difficile de différencier et qui justifient encore très bien ce que nous disions plus haut.

Nous avons, d'ailleurs, cherché à le vérifier, indépendamment de toute inscription graphique, en combattant, par des injections hypodermiques, soit les effets excitateurs de l'apomorphine par la morphine, soit les effets déprimants de celle-ci par l'action excitante de celle-là.

Dans ces circonstances, il nous est arrivé fréquemment de voir les effets apparents des deux médicaments se surajouter, sans parvenir à se neutraliser.

C'est ce qui ressortira des différentes expériences, dans lesquelles nous avons étudié les effets de mélanges, en proportions diverses, d'apomorphine ou de morphine.

Auparavant, nous devons ajouter et démontrer que,

comme la morphine, l'apomorphine amorphe et même l'apomorphine cristallisée favorisent l'action des anesthésiques.

EXPÉRIENCE CXCv (24 février 1897).

A. — Un chien, qui a reçu, dans la jugulaire, 18 centigrammes d'apomorphine cristallisée, est sous le coup d'une excitation excessivement violente, ayant tous les caractères que nous avons rapportés déjà. On le couche sur une table et on lui fait respirer de l'éther. En très peu de temps, l'animal est calmé et endormi profondément. Il n'a pas présenté l'excitation primitive de l'anesthésie et ses défenses ont cessé, avec une rapidité surprenante. Le sommeil anesthésique a été prolongé; une heure et demie après, le sujet était encore sous l'influence abrutissante de l'hypnagogue, mais peu à peu l'excitation apomorphinique a réapparu avec les caractères qu'elle avait au début.

B. — Une injection veineuse de 18 centigrammes d'apomorphine amorphe avait produit, chez un chien, les manifestations ci-devant décrites; l'animal était sur le flanc, complètement inerte, quand on le soumit à des inhalations d'éther. Sans cris, sans agitation, sans défenses, il a été anesthésié profondément et, quand il s'est réveillé, longtemps après, il n'a pas eu la moindre excitation de retour.

Nous avons répété ces essais, six fois avec l'éther, deux fois avec le chloroforme, après injection veineuse ou hypodermique d'apomorphine cristallisée et, bien qu'en pleine phase d'excitation, nos chiens ont été généralement endormis et anesthésiés avec la plus grande simplicité — En trois minutes, en moyenne, on obtenait l'insensibilité cornéenne et le réveil avait lieu de quinze à vingt minutes après. Parfois, les sujets restaient déprimés pendant un temps plus long, mais, aussitôt

l'influence immédiate de l'anesthésique disparue, l'agitation, l'hyperexcitabilité, l'effarement, le besoin de courir réapparaissaient comme primitivement.

Ces résultats n'ont rien de surprenant, car nous avons déjà dit que, même chez les animaux qu'elle n'endort pas, le chat notamment, la morphine est un synergique des anesthésiques. Elle prépare leur action, en mettant les centres nerveux dans un état d'éréthisme et d'excitation, qui cède facilement à une imprégnation médicamenteuse secondaire et aboutit, promptement, à la suspension des activités.

Il n'est donc pas étonnant de voir des chiens, en pleine agitation apomorphinique, céder plus vite aux anesthésiques, et passer de cette agitation au sommeil, comme ils passent de l'agitation du début de l'éthérisation à l'insensibilité et à la résolution musculaire de cette anesthésie.

II. EFFETS PRODUITS, CHEZ LE CHIEN, PAR L'ASSOCIATION DE LA MORPHINE AUX APOMORPHINES.

EXPÉRIENCE CXCVI (18 mars 1897).

Chien 15 kilogrammes. Injection veineuse d'une solution, contenant 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine et 5 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine *crystallisé*. Réveil immédiat du péristaltisme, modifications respiratoires et calme presque subit. Le chien mis à terre, après l'injection, reste couché, abruti, sans force, titubant et tombant lourdement, lorsqu'on cherche à le mettre debout; cependant, au milieu de cette dépression générale, il n'a pas l'hyperexcitabilité réflexe du sommeil morphinique.

Une heure et demie après, l'animal a surtout l'apparence d'un sujet très las ; il n'est pas endormi, mais reste couché, le facies immobile, le regard mort et sans expression.

Pas de collapsus, pas d'hypnose vraie, pas d'hyperexcitabilité.

EXPÉRIENCE CXCVII (18 mars 1897).

Chienne très grasse, 12 kilogrammes. Injection veineuse d'un mélange, composé de 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine et 7 centigrammes d'apomorphine *cristallisée* (solution à 2 pour 100). Immédiatement après, un peu d'agitation avec quelques secousses convulsives. Défécation, miction, hypersalivation.

Puis survient une phase de calme complet ; la bête mise à terre reste étendue sur le flanc, dans l'attitude du sujet qui a reçu de l'apomorphine amorphe. En même temps que la dépression générale, il y a résolution musculaire, atténuation de la sensibilité, et absolument aucun signe d'hyperexcitabilité, comme on l'observe dans le sommeil de la morphine. Comme il n'est pas douteux que, seuls, les 4 centigrammes de morphine, qu'a reçus notre chienne, n'auraient pas provoqué les manifestations que nous observons, on peut admettre que l'intervention du chlorhydrate cristallisé a joué le rôle de synergique.

EXPÉRIENCE CXCVIII (19 mars 1897).

Chien, 14 kilogrammes. On injecte, dans la jugulaire, un mélange composé de 10 centigrammes d'apomorphine *cristallisée* et 5 centigrammes de morphine. Immédiatement, menace de syncope, grande dépression nerveuse et immobilisation du sujet. On le met à terre, il reste quelques instants étendu sur le sol, mais bientôt se manifeste une grande hyperexcitabilité, avec effarement et agitation, rappelant l'action de l'apomorphine. Seulement l'animal conserve *une très grande faiblesse*

du train postérieur; il a même de la parésie, car il ne parvient qu'avec peine à se tenir sur ses pattes, conserve l'attitude ursine et, quand il se déplace, il traîne ses membres de derrière sur le sol.

EXPÉRIENCE CXCIX (28 mai 1897).

Chien mouton, 12 kilogrammes. Injection veineuse d'un mélange de 6 centigrammes de morphine et 6 centigrammes d'apomorphine *cristallisée*. Quelques mouvements de défense, puis immobilisation soudaine du sujet qui, mis à terre, a, au début, l'inertie, l'immobilisation et l'aspect du chien qui a reçu une injection d'apomorphine amorphe.

Mais ceci ne dure pas longtemps; quatre à cinq minutes après, une grande hyperexcitabilité apparaît; l'animal est effrayé par le moindre bruit, s'agite, cherche à fuir et à courir, mais il semble gêné par un besoin de dormir dominant, qui prend le dessus quand on le laisse bien calme. C'est, en somme, la narcose morphinique, avec exagération considérable de l'hyperexcitabilité et de ses conséquences.

EXPÉRIENCE CC (31 mai 1897).

A. — Petite chienne, 8 kg. 500. Injection veineuse lente d'un mélange contenant 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine et 8 centigrammes d'apomorphine *amorphe*.

Dès l'introduction des premiers centimètres cubes, mouvements de défense, cris, menaces de syncope et troubles respiratoires; puis peu à peu tout se rétablit et se calme pour laisser place à un sommeil profond. Pendant ce sommeil, il n'y a pas d'hyperexcitabilité, la petite chienneréagit à peine à un premier contact; elle est comme anesthésiée, en résolution musculaire, avec un pouls faible et filant; tension artérielle basse. Cet état a persisté, sans tendance aucune à l'agitation, et le réveil a, lui aussi, été calme.

B. — Chien loulou, 10 kilogrammes. Injection lente d'un mélange composé de 16 centigrammes de morphine et 16 centigrammes d'apomorphine *amorphe*.

Comme la petite chienne de l'essai précédent, le sujet a présenté d'abord une violente agitation avec cris et défense énergique, mais rapidement suivis du même calme et de l'immobilisation, avec insensibilité et résolution musculaire. Le chien a été endormi lourdement, après avoir eu du réveil du péristaltisme et des défécations. La respiration très lente, le pouls imperceptible; seul le réflexe cornéen persistait.

Soudainement, presque sans qu'on s'en aperçoive, la respiration s'est arrêtée et l'animal est mort sans spasme, ni convulsion. Cet accident inattendu, car nous ne pensions pas avoir injecté une dose mortelle, nous a au moins démontré que la morphine et l'apomorphine amorphe se comportent comme des synergiques puissants, pour produire la paralysie des centres nerveux.

EXPÉRIENCE CCI (16 mars 1897).

A un chien de 14 kilogrammes j'injecte, dans le tissu conjonctif sous-cutané, un mélange contenant $\hat{a}\hat{a}$ de morphine et d'apomorphine *cristallisée*, 10 centigrammes. Deux minutes après, vomissements; puis survient bientôt l'agitation avec besoin de courir, déplacements continuels, effarement et symptômes habituels de l'apomorphine cristallisée.

Cependant, la parésie du train postérieur est très accusée, l'animal paraît déprimé et dominé par un besoin de dormir que l'action de l'apomorphine entrave.

En effet, en pleine agitation, on le voit tomber fréquemment, sans force, comme épuisé; il s'étend sur le côté comme s'il se décidait à rester en repos; mais, brusquement, il se relève pour s'agiter de nouveau, et ces différentes phases alternent souvent. Il y a en somme tous les effets excitants de l'apomorphine cristallisée, développés parallèlement avec ceux de la morphine, qui imposent un besoin de dormir qui ne peut pas être satisfait.

EXPÉRIENCE CCII (18 mars 1897).

Chien, 14 kilogrammes. Injection hypodermique d'un mélange contenant, morphine et apomorphine *cristallisée* àà, 10 centigrammes. Trois minutes après, environ, vomissements répétés. Dix minutes après, apparition des effets excitants de l'apomorphine cristallisée, concurremment avec une parésie prononcée du train postérieur et une grande faiblesse générale, que parvient à dominer cependant l'agitation apomorphinique.

On renouvelle, dans les mêmes conditions, l'injection d'une dose double du même mélange médicamenteux, qui ne fait qu'exagérer l'affaiblissement et la parésie postérieure, mais l'animal reste toujours très excitable, très excité, et s'agit au moindre bruit.

EXPÉRIENCE CCIII (26 octobre 1897).

A un petit chien mouton, pesant 7 kilogrammes, je fais une injection hypodermique de morphine et d'apomorphine *cristallisée*, à raison de 3 centigrammes par kilogramme. Après quelques vomissements, l'animal s'est un peu agité, mais il a fini cependant par céder au sommeil.

La parésie postérieure est exagérée, mais, malgré la prédominance des influences morphiniques, l'animal est plus hyperexcitable que normalement et, quand on le réveille, il montre l'agitation, l'effarement, etc., de l'apomorphine cristallisée.

EXPÉRIENCE CCIV (26 mai 1897).

A. — Chien mouton, 15 kilogrammes. Injection hypodermique de morphine et d'apomorphine *amorphe* àà, 8 centigrammes. Nausée et vomissements ; puis excitation très apparente, besoin de courir, modéré par l'action narcotique de la morphine qui semble l'emporter. Le sujet s'endort par moments,

mais il est certainement plus impressionnable que les animaux qui ont reçu de la morphine.

B. — Chien de chasse, 21 kilogrammes. Injection hypodermique de morphine et d'apomorphine *crystallisée* à à, 11 centigrammes. Vomissements répétés; puis agitation, effets excitants, effarement, hyperexcitabilité de l'apomorphine qui dominent et empêchent l'animal de céder à l'action narcotique qu'il semble éprouver en même temps.

EXPÉRIENCE CCV (5 novembre 1897).

A. — Petit chien dogue, 11 kilogrammes. Injection hypodermique de morphine et d'apomorphine *amorphe*, 1 centigramme de chaque médicament par kilogramme. Vomissements; puis peu à peu l'animal commence à s'agiter; cependant il n'est pas affolé, et, bien que plus impressionnable que les chiens qui n'ont reçu que de la morphine, il n'a pas les manifestations bruyantes de l'apomorphine. Quand on le laisse dans le calme, il se couche et ne bouge pas. Parésie postérieure exagérée.

B. — Chien de rue. Injection hypodermique de morphine et d'apomorphine *crystallisée*, 1 centigramme de chaque par kilogramme. Vomissements répétés, après lesquels s'est montrée la grande agitation, avec besoin de courir, effarement, etc., du sel cristallisé. Le contraste avec le chien A est particulièrement frappant, car, par rapport au calme relatif de ce dernier, l'agitation du chien B est considérable.

C. — J'ai renouvelé la même expérience comparative sur deux autres chiens, en élevant les doses à 2 centigrammes par kilogramme, mais les résultats n'ont pas été si tranchés. Les deux animaux ont été surtout très déprimés, prenant l'un et l'autre l'attitude ursine, manifestant une hyperexcitabilité assez semblable; mais je note cependant que la confusion s'est surtout faite parce que, dans cet essai, l'apomorphine cristallisée s'est montrée beaucoup moins excitante que dans d'autres expériences, où nous l'avons déjà associée à la morphine.

EXPÉRIENCE CCVI (19 mars 1897).

Afin de compléter les renseignements que fournissent les expériences précédentes, sur les effets des mélanges de morphine et d'apomorphine cristallisée, nous avons pris plusieurs tracés de pression, pendant l'injection veineuse de ces médicaments.

A. — Chienne de chasse, 14 kilogrammes; on inscrit la pression, le pouls et la respiration. Le tracé normal étant pris, on injecte dans la jugulaire un mélange contenant 6 centigrammes de morphine et 12 centigrammes d'apomorphine *cristallisée*. Cette injection a fait tomber brusquement la pression à un niveau très inférieur, comme aurait pu le faire une injection de chlorhydrate d'apomorphine amorphe.

En effet, de 166 millimètres, la pression carotidienne est descendue à 62 millimètres, et s'est maintenue à ce niveau jusqu'à la fin de l'expérience.

B. — Chien de race commune; on inscrit la pression, le pouls et la respiration. Injection, dans la jugulaire, de morphine et d'apomorphine *cristallisée* àà, 2 centigrammes.

Cette injection produit une brusque élévation de la pression qui, après quelques oscillations, retombe peu à peu à son niveau normal, qu'elle conserve ensuite assez bien. Les caractères du pouls ne sont pas changés, et je note simplement des défécations et de la salivation, mais pas de nausée.

Cependant, dix minutes après, on observe un léger mouvement d'hypotension.

Une nouvelle injection des deux médicaments est faite, à la même dose, et ne détermine qu'un peu d'accélération respiratoire et une chute très modérée de la pression.

On laisse dix minutes s'écouler et on fait, alors, une injection veineuse d'un mélange contenant 10 centigrammes de chaque médicament.

Cette dernière injection a produit une chute brusque de la tension, avec accélération et affaiblissement du pouls.

Dans le tableau ci-dessous, nous avons groupé les différentes variations enregistrées.

	Pression carotidienne.	Pouls.	Respiration,
État normal	142 millimètres	96	18
Première injection	290 id.	»	»
Une minute après la première injection	180 id.	162	42
Dix minutes après la première injection.	148 id.	90	42
Dix minutes après la deuxième injection	134 id.	96	60
Après la troisième injection (doses fortes).	66 id.	126	30

III. TOXICITE DES MÉLANGES DE MORPHINE ET D'APOMORPHINE

EXPÉRIENCE CCVII (29 mai 1897).

A. — Dans la veine d'un lapin de 2 kg. 70, on injecte lentement un mélange, à parties égales, de deux solutions à 2 pour 100 de chlorhydrate de morphine et d'apomorphine *cristallisée*. Pendant toute la première partie de l'expérience, l'animal a été assez calme et n'a présenté que quelques mouvements de défense.

Au dixième centimètre cube, apparition de secousses et de tremblements généraux; mouvements des mâchoires et mordillements. Puis, à la fin, de violentes crises se sont montrées et le lapin est mort après avoir reçu 14 centimètres cubes, soit 28 centigrammes de poison.

L'équivalent toxique, par kilogramme, est de 140 milligrammes.

B. — Dans les mêmes conditions, on injecte, dans la veine d'un lapin de 2 kg. 390, un mélange de morphine et d'apomorphine *amorphe*.

Pendant toute la durée de l'essai, l'animal a été assez calme;

il a paru anéanti, sans force et sans défense. La respiration était lente, les yeux grands ouverts et fixes ; on pouvait, cependant, par des chocs sur la table, provoquer quelques mouvements brusques, mais de courte durée et peu énergiques. Enfin, l'animal est mort sans avoir présenté de convulsion, dans un spasme extensif unique.

La dose injectée étant de 20 centimètres cubes, le lapin a été tué par 40 centigrammes de poison, soit 167 milligrammes par kilogramme.

EXPÉRIENCE CCVIII (31 mai 1897).

A. — Chien boule, 9 kilogrammes. Injection veineuse d'un mélange, à parties égales, de solution à 2 pour 100 de morphine et d'apomorphine *cristallisée*.

Les premiers centimètres cubes ne produisent pas d'agitation ; l'animal est calme, ce sont les effets déprimants qui dominent. Il y a cependant de l'hyperexcitabilité et le sujet sursaute au contact ou au bruit.

A partir de 15 centimètres cubes, l'hyperexcitabilité s'accuse et va en s'exagérant, au fur et à mesure que les doses se surajoutent. En même temps, on entend des borborygmes bruyants, qui sont bientôt suivis de défécations ; les sécrétions sont très exagérées, la salive coule à jet continu et des râles bruyants indiquent la présence d'une notable quantité de mucus dans les bronches.

A 30 centimètres cubes, le chien jusque-là assez tranquille, à part son hyperexcitabilité, commence à s'agiter ; il a quelques secousses qui aboutissent à une crise épileptiforme violente. A partir de ce moment, jusqu'à la mort, l'animal prend accès sur accès, crises sur crises ; il est très excitable et se défend violemment, sans aucune interruption.

Il meurt, dans un dernier spasme, après avoir reçu 59 centimètres cubes des deux solutions mélangées, dose qui corres-

pond à 1 gr. 18 de poison, soit 131 milligrammes par kilogramme.

B. — Chien mouton, 15 kilogrammes. Injection veineuse lente d'un mélange, à parties égales, de solutions à 2 pour 100 de morphine et d'apomorphine amorphe.

Dès le premier centimètre cube, mouvements de défense violents, cris, agitation; qui se calment bientôt et sont remplacés par l'immobilité complète.

Le chien s'endort lourdement et, dès le début, a du réveil du péristaltisme avec défécations. Pendant ce sommeil, on constate que l'animal ne réagit pas aux excitations, il est en résolution musculaire et insensible à la douleur, mais le réflexe cornéen est conservé, la respiration est lente, profonde, ronflante; le pouls est presque imperceptible, accéléré; l'exploration de l'artère permet d'affirmer une hypotension énorme.

On injecte, dans ces conditions, 73 centimètres cubes du mélange. A partir de cette dose, la respiration devient plus superficielle, plus lente et, *sans agitation*, sans crises ni convulsions, la mort survient après l'injection de 76 centimètres cubes, représentant 1 gr. 52 de poison, soit 101 milligrammes par kilogramme.

De ces déterminations, il ressort que l'association de la morphine aux apomorphines diminue la toxicité du sel cristallisé et augmente celle du chlorhydrate amorphe, chez le lapin; tandis que, chez le chien, cette même association augmente considérablement la toxicité des deux chlorhydrates d'apomorphine et, plus particulièrement, celle du chlorhydrate amorphe.

On peut résumer et condenser les principaux résultats des expériences précédentes, dans les propositions que voici :

L'injection veineuse d'un mélange de morphine et d'apomorphine cristallisée produit généralement, au début, des effets dépressifs nervins très prononcés, avec immobilité complète, insensibilisation, chute de la pression artérielle, accélération et affaiblissement du pouls; il semble que l'apomorphine exagère les effets déprimants de la morphine. Quand ces symptômes disparaissent, le sujet manifeste une hyperexcitabilité anormale; mais le besoin de dormir et surtout la parésie du train postérieur persistent.

L'injection veineuse d'un mélange de morphine et d'apomorphine amorphe produit, en les aggravant beaucoup, tous les effets de ce dernier sel; les animaux sont plongés rapidement dans un état de collapsus avec résolution musculaire et insensibilité.

L'injection hypodermique de morphine et d'apomorphine cristallisée donne, habituellement, un mélange des effets excitants de celle-ci et des effets narcotiques de celle-là. C'est le plus souvent l'excitation qui l'emporte et qui s'oppose au sommeil, mais la faiblesse du sujet et la parésie très accusée du train postérieur laissent toujours voir l'élément morphine. Quand il s'agit d'animaux jeunes et quand la dose de morphine est élevée, les actions hypnotiques peuvent l'emporter, mais l'hyperexcitabilité est plus grande et le réveil plus irritable.

Enfin, quand, en injection hypodermique toujours, on associe l'apomorphine amorphe et la morphine, les effets hypnotiques de cette dernière sont moins modifiés que par le sel cristallisé; mais, si l'on voit dominer la dépression nerveuse, l'hyperexcitabilité, souvent

exagérée, rappelle les effets que nous avons observés, à la suite de l'injection de l'apomorphine amorphe sous la peau.

Par conséquent, les propriétés excitantes qu'a acquises l'apomorphine et que possède, à un si haut degré, son chlorhydrate cristallisé, persistent, chez le chien, et dominant généralement les effets déprimants de la morphine ; à moins que celle-ci ne soit administrée à dose bien supérieure.

D'ailleurs les expériences que nous avons faites, sur l'action des mélanges de morphine et d'apomorphine, avaient un autre intérêt, car on pouvait se demander si les effets spéciaux que produit l'apomorphine amorphe, après son introduction dans une veine, ne seraient pas la conséquence d'une transformation chimique imparfaite et de la persistance d'une certaine quantité de morphine.

Cette question a d'autant plus sa raison d'être, que, de l'avis de Merck, le sel amorphe paraît différer du sel cristallisé par un degré d'oxydation inférieur.

Voilà pourquoi, quand nous avons associé la morphine à l'apomorphine cristallisée, nous nous sommes proposé essentiellement de voir si cette association produirait, dans les mêmes conditions, des modifications rappelant celles de l'apomorphine amorphe.

Nos expériences, chez le chien, semblent, au premier abord, confirmatives de l'hypothèse qui était le point de départ de nos essais. Dans les effets consécutifs aux *injections veineuses* du mélange morphine et apomorphine cristallisée, il y a de grandes ressemblances avec les effets produits par le chlorhydrate amorphe.

Dans l'état général du sujet, soit du côté du système nerveux, soit, et surtout, du côté de la circulation, on enregistre, dès le début de la médication, des troubles qui ont de grandes analogies; nous avons particulièrement été frappé par l'exagération de la dépression médullaire, que produit l'addition de l'apomorphine cristallisée à la morphine.

Pourtant, il y a des différences, et, notamment, il nous a semblé que les chiens, qui avaient reçu le mélange, sortaient plus rapidement de leur torpeur et du collapsus primitif, que ceux auxquels on avait injecté le chlorhydrate amorphe.

Aussi, la question nous paraissant mériter d'être éclaircie par tous les moyens possibles, avons-nous songé à voir quels seraient les effets du mélange morphine et apomorphine cristallisée, chez des animaux que les deux médicaments isolés excitent toujours.

IV. EFFETS PRODUITS CHEZ LE CHAT, LE MOUTON, LA CHÈVRE ET LE BOEUF, PAR L'ASSOCIATION DE LA MORPHINE AUX APOMORPHINES. — COMPARAISON AVEC LES ACTIONS ISOLÉES DU SEL AMORPHE, DU SEL CRISTALLISÉ ET DE LA MORPHINE.

EXPÉRIENCE CCIX (21 mars 1898).

Chat âgé, 2 kg. 200. Par la jugulaire, nous injectons un mélange comprenant : morphine et apomorphine *cristallisée* à à, 4 centigrammes. Aussitôt après l'injection, l'animal a présenté une grande agitation, mais, très rapidement, il s'est affaissé

et est resté couché sur le ventre, ayant simplement des mouvements convulsifs dans la tête.

Cependant, quand on l'excite, il se redresse brusquement et cherche à fuir; mais il ne paraît pas très solide sur ses membres postérieurs et, dès qu'il le peut, il s'affaisse de nouveau et ne bouge plus; mais il ne dort pas et ne montre pas la grande dépression que nous avons vu produire par l'apomorphine amorphe.

L'injection est faite depuis huit minutes, quand, brusquement, survient une crise convulsive; notre chat est tombé sur le flanc et a toutes les manifestations d'un accès épileptiforme. Après cette crise, qui ne s'est pas reproduite d'ailleurs, l'animal s'est remis sur ses pattes, mais il est resté couché sur le ventre, ne réagissant et ne se déplaçant que lorsqu'on l'excite.

Une heure après environ, nous le retrouvons en pleine phase d'excitation, s'agitant dans sa cage, bondissant dans tous les sens, paraissant avoir des hallucinations, comme un chat morphinisé. Le lendemain, il était complètement rétabli.

EXPÉRIENCE CCX (31 mars 1898).

A. — A un petit agneau de 11 kilogrammes, j'injecte, dans la jugulaire, un mélange de morphine et d'apomorphine *cristallisée*, 10 centigrammes de chaque sel. L'animal mis à terre se met à courir, mais il a de la difficulté à se tenir sur ses pattes, qui fléchissent; bientôt, il tombe sur les genoux, incapable de se redresser; les membres postérieurs cèdent aussi; il y a une véritable paralysie des extenseurs, qui fait que le mouton est dans l'impossibilité de se tenir debout.

Il reste couché, en décubitus sterno-costal, semble très inquiet, et surtout se met à lécher, puis à ronger les objets environnants. Les mordillements ont persisté pendant toute la durée de l'action.

Pas de modification cérébrale apparente.

B. — Agneau, 10 kg. 500. Injection de 20 centigrammes de

chlorhydrate d'apomorphine *amorphe*. Sans agitation première, l'animal a présenté de la parésie postérieure, de la paralysie des extenseurs; et, presque immédiatement, il a été dans l'impossibilité de se tenir sur ses pattes. Il était plus déprimé que le précédent, mais il n'a pas présenté d'insensibilité ni de résolution musculaire. Cinq minutes après l'injection, se sont montrés les mordillements que avons vus chez le sujet précédent.

C. — A un tout petit agneau, pesant 5 kg. 500, nous avons fait une injection veineuse de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine, qui n'ont déterminé que les effets d'excitation, qui nous sont connus, sans aucune dépression nerveuse ni tendance à la narcose. L'animal s'agitait, bondissait à tout instant, cherchant à lécher et à mordiller les objets qu'il pouvait saisir.

EXPÉRIENCE CCXI (22 mars 1898).

Chèvre adulte, 39 kilogrammes. Injection dans la jugulaire, de morphine et d'apomorphine *cristallisée àà*, 30 centigrammes. Un peu d'agitation au début, rapidement suivie de troubles moteurs; les articulations des membres antérieurs fléchissent et la bête tombe à genoux, incapable de se tenir debout. Le train postérieur est paralysé à son tour, les mouvements d'extension deviennent impossibles, et la chèvre reste couchée, d'abord sur le ventre, les quatre membres reportés en arrière. Brusquement, après quelques secousses, elle tombe sur le flanc inerte, insensible, les membres étendus, dans une sorte de collapsus complet, avec ralentissement et arrêt momentané de la respiration. Ayant injecté 60 centigrammes de poison, assez rapidement, je croyais que la bête allait mourir; mais l'accident n'a été que très passager. En moins d'une minute, tout avait disparu; la chèvre s'est redressée, s'est agitée, a commencé à mordiller; mais elle a conservé une telle paralysie motrice, qu'elle est restée, comme au début, en décubitus sterno-abdominal, les quatre membres reportés en arrière, les postérieurs en extension.

Aucune modification cérébrale apparente.

Vingt minutes après, on cherche à mettre la bête sur ses pattes; on y parvient assez facilement et, bien que présentant encore une paralysie des extenseurs, notre chèvre a pu marcher jusqu'à la bergerie. Le lendemain elle était parfaitement rétablie.

EXPÉRIENCE CCXII (22 mars 1898).

Génisse, dix mois, 120 kilogrammes. Par la jugulaire, on fait une injection de chlorhydrate de morphine et d'apomorphine *cristallisée* àà, 20 centigrammes. Une demi-minute après, grande agitation, besoin de courir, hyperexcitabilité; mouvements des mâchoires, qui s'exagèrent de plus en plus et se transforment en mordillements continuels. Notre génisse cherche à saisir tout ce qu'elle trouve et s'attaque à tout. On lui présente un morceau de viande, elle le prend à pleine bouche et le mord; on la met en présence d'un cadavre de chien, disséqué et déjà putréfié, elle se met à le ronger. Le besoin de manger est impérieux, irrésistible et se transforme en un véritable pica, car notre sujet mord le bois ou le fer comme il mord la viande.

Six minutes après l'injection, on voit apparaître la parésie du train postérieur, le derrière s'affaisse, les mouvements d'extension des membres sont très gênés, mais la bête est toujours excitable. Les choses ne changeant pas, on a sacrifié le sujet par effusion de sang et on a constaté que les mouvements des mâchoires ont persisté jusqu'au dernier moment.

EXPÉRIENCE CCXIII (22 mars 1898).

A. — Agneau pesant 10 kilogrammes. Injection, dans la jugulaire, d'un mélange de morphine et d'apomorphine *cristallisée*; 20 centigrammes de chaque sel. Aussitôt après l'injection, l'ani-

mal, laissé en liberté, s'est mis à courir dans le laboratoire, paraissant très impressionnable à la moindre excitation. Il courait et bondissait d'une façon convulsive, se dressant contre les murs comme s'il voulait grimper. Mais au bout d'une minute et demie environ, les articulations ont commencé à se fléchir, l'animal est tombé à genoux. Étant encore très excitable, il se déplaçait sur les genoux au début, mais, bientôt, la parésie postérieure s'aggravant aussi, le mouton est resté sur le sol et n'a plus cherché à se mettre debout. Presque aussitôt se sont montrés les mordillements, qui ont persisté pendant toute la durée de l'action. Il n'y a pas eu de perte de la sensibilité, ni résolution musculaire.

B. — Agneau de 5 kilogrammes. Injection, dans la jugulaire, de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine *amorphe*. Au début, un peu d'inquiétude, mais la paralysie motrice a été presque immédiate; l'animal est tombé et est resté sur le flanc sans mouvement. Moins d'une minute après, est survenu une sorte de collapsus complet, avec ralentissement considérable de la respiration, résolution musculaire et insensibilité, rappelant absolument ce que nous avons déjà vu, chez le chien, avec l'apomorphine *amorphe*. Cet état a persisté deux minutes et demie environ, après quoi le petit animal est sorti de sa torpeur, s'est mis à mordiller, mais a conservé, cependant, une telle impotence motrice, qu'on n'est pas parvenu à le faire tenir sur ses pattes.

EXPÉRIENCE CCXIV (22 mars 1898).

A. — Agneau 5 kg. 500. Injection veineuse de morphine et d'apomorphine *cristallisée* àà, 10 centigrammes. Après l'injection, l'animal s'est mis à courir et à s'agiter, comme le sujet A de l'expérience précédente; puis, comme lui, il a présenté ensuite de la paralysie motrice, paraissant provenir surtout des extenseurs; des mordillements, etc., mais pas de menace de collapsus, ni de narcose.

B. — Petit agneau, 5 kilogrammes. Injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Le résultat a été celui que nous avons déjà rapporté plus haut (exp. CCX, sujet C). Excitation, mordillements; pas de paralysie motrice, ni de narcose.

C. — Agneau, pesant 11 kilogrammes. Injection veineuse de 20 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine *cristallisée*. Les premiers effets apparents sont les mordillements; l'animal lèche le sol et cherche à saisir avec les dents, comme s'il brouillait; puis il s'agite, paraît inquiet, se déplace constamment, et se montre très excitable.

Il n'est pas tombé et n'est pas resté couché, comme les agneaux qui ont reçu le mélange, mais, au milieu de son agitation et de ses déplacements, on constate une faiblesse évidente du train postérieur, qui reste en contre-bas.

Par moments, les articulations fléchissent, l'animal s'assied sur le derrière et paraît las. Mais, quand on s'approche de lui, il parvient très bien à se redresser et à fuir.

Pendant toute la durée de l'expérience, notre agneau n'a pas cessé de chercher à manger et à mordre les objets environnants.

EXPÉRIENCE CCXV (23 mars 1898).

A. — Agneau, 4 kg. 500. Injection, dans la jugulaire, de 10 centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine *cristallisé*. Aussitôt après l'injection, l'animal, mis à terre, paraît un peu surpris, il piétine sur place, impatient et poussant des bêlements plaintifs, puis, subitement, il entame une course folle dans le laboratoire, sautant et bondissant, quand on cherche à l'approcher. En même temps, apparaissent les mouvements caractéristiques des lèvres et des mâchoires. Par moments, l'animal se met à genoux et se déplace en conservant cette attitude, le museau en bas, cherchant à mordre la pierre.

Cet état d'excitation a persisté, pendant plus de trois heures, sans modification apparente des fonctions du cerveau et sans

tendance dépressive, comme nous l'avons vu dans d'autres expériences. Parfois cependant, notre petit mouton se couchait, comme s'il était fatigué de ses mouvements déréglés, mais, soit spontanément, soit à cause du bruit qui se faisait autour de lui, il se relevait, pour se livrer à son agitation perpétuelle.

B. — Petit mouton, 11 kg. 500. On a préparé un mélange, composé de 30 centigrammes d'apomorphine *cristallisée* et 8 centigrammes de chlorhydrate de morphine (solutions à 2 pour 100) et on en injecte d'abord 10 centigrammes, dans la veine jugulaire.

Immédiatement après cette injection, le mouton manifeste une très vive agitation, se met à courir et à exécuter une série de bonds, dans tous les sens. Le besoin de manger apparaît aussi, avec tous les autres signes de l'action excitante de l'apomorphine.

Les choses ne changeant pas, quinze minutes après, on injecte ce qui reste des solutions préparées.

Cette deuxième injection a exagéré les symptômes précédents, mais n'a rien produit de comparable à ce que nous avons vu, avec les mélanges contenant parties égales des médicaments. Cependant, quand on n'excite pas le mouton, il se couche, comme s'il était très las, et reste parfois en décubitus latéral complet; mais dès qu'on le touche, il se relève brusquement pour fuir.

Il n'est pas douteux qu'il y ait un commencement de dépression nerveuse, mais il est peu accusé et ne produit même pas l'attitude hyénoïde. Dans tous les cas, le facies du sujet n'exprime pas le moindre changement dans les fonctions du cerveau.

V. RÉSUMÉ DES FAITS ESSENTIELS QUI RESSORTENT DES ESSAIS COMPARATIFS PRÉCÉDENTS

Les expériences précédentes, jointes à celles que nous avons déjà rapportées plus haut, à propos des effets de la morphine et des apomorphines, chez les

différents animaux, renferment tous les éléments d'une appréciation, relativement à ce que doit être l'apomorphine amorphe, par rapport au sel cristallisé et à la morphine.

L'association de l'apomorphine cristallisée et de la morphine réalise assez bien, dans certaines conditions, les effets ou une partie des effets de l'apomorphine amorphe, mais il n'y a pas toujours similitude parfaite.

Deux fois chez le chien et une fois chez la chèvre, nous avons vu un mélange de morphine et d'apomorphine cristallisée reproduire assez bien, par injection veineuse, les modifications de l'apomorphine amorphe; y compris la phase de collapsus, avec insensibilité et résolution musculaire.

Dans tous les autres cas, chez le chien, chez le chat et chez le bœuf, c'est l'excitation de l'apomorphine qui a dominé, mais avec une exagération, souvent considérable, de la parésie postérieure et de la dépression de l'activité médullaire.

Chez le mouton, les choses se sont passées un peu différemment. Le mélange, à parties égales, des deux médicaments, a généralement provoqué une paralysie motrice partielle, avec impossibilité prolongée de se tenir debout, paralysie des extenseurs, etc., sans collapsus, sans résolution musculaire ni perte de la sensibilité.

Bref, il n'est pas douteux que, dans les effets du mélange, morphine et apomorphine cristallisée, on trouve beaucoup d'analogie avec les modifications produites par l'apomorphine amorphe.

Est-ce à dire, pour cela, que l'apomorphine amorphe

représente une association d'apomorphine et de morphine incomplètement transformée ?

Nous n'osons pas aller jusque-là, car les différences, que nous avons signalées, nous en empêchent. En outre, il est bien probable que la formule chimique de l'apomorphine amorphe doit être assez complexe et que la morphine qu'elle peut contenir, *si elle en contient*, a dû subir, au cours de la préparation, quelques modifications de sa structure. D'ailleurs, nous avons vu que, en bloc, le mélange morphine et apomorphine cristallisée est *moins toxique* que l'apomorphine amorphe.

Il est néanmoins intéressant de remarquer que l'association des deux médicaments, qui, chez le bœuf, la chèvre, le mouton, le chat, etc., se comportent, isolément, comme des excitants, aboutit à la production d'effets déprimants et paralysants, pouvant conduire jusqu'au collapsus, à la résolution musculaire et à la perte de sensibilité.

Il est non moins curieux de constater, d'autre part, que, chez le chien, la morphine peut déterminer les mêmes accidents, quand on l'associe à l'apomorphine cristallisée.

Cependant, il est utile de rappeler encore, en terminant, que ces deux médicaments ont des origines communes, des électivités assez semblables, et montrent, dans leurs manifestations pharmacodynamiques, — *même l'excitant apomorphine*, — des tendances non douteuses à produire les accidents dont nous venons de parler et qu'ils ne font presque qu'exagérer, ou produisent à coup sûr, quand ils sont associés.

Pourquoi, maintenant, ne rechercherions-nous pas, dans les explications précédentes et dans la susceptibilité, indubitablement plus grande, des individus de l'espèce humaine, l'origine des accidents (lassitude, sommeil, syncope, collapsus, etc.) que l'apomorphine provoque parfois et qui en font un agent désagréable et si peu recommandable.

En résumé, nous sommes profondément convaincu que l'on ne doit jamais oublier que l'apomorphine dérive de la morphine, et qu'il y a, au point de vue théorique comme au point de vue pratique, un profit plus grand à rechercher leurs liens de parenté et leurs influences réciproques, qu'à les étudier isolément.

CONCLUSIONS

MORPHINE

I. — Les manifestations du morphinisme varient considérablement, quant à leur nature, d'une espèce à une autre. La morphine n'est pas un hypnotique et un narcotique pour tous les animaux, de même qu'elle n'est pas, toujours et également pour tous, un poison du cerveau.

II. — Le chien est l'animal qui éprouve le mieux les effets hypnotiques de la morphine ; fondamentalement, entre lui et les individus de l'espèce humaine, il n'y a qu'une différence de résistance et d'impressionnabilité. D'ailleurs, comme les enfants, les jeunes chiens sont très sensibles aux effets de la morphine ; ce qui paraît être l'inverse dans les espèces non narcotisées ; dans celle du chat en particulier.

•
III. — Pour le cheval, l'âne, le bœuf, le chat, le mouton, le porc et la chèvre, la morphine n'est pas un hypnotique, au sens vrai du mot ; elle ne produit jamais un sommeil et des effets apparents, pouvant être comparés à ceux que l'on observe si bien chez l'homme et chez le chien,

Cependant, dans ces espèces, à part une exception, la morphine modifie parfaitement les fonctions du cerveau et produit *une sorte d'ivresse*, qui permet de comprendre comment, par son administration au cheval ou au bœuf, par exemple, on arrive à obtenir *le calme, sans sommeil*, et à faire cesser une agitation, *sans narcotiser*.

D'ailleurs, aux doses fortes, cette *ivresse morphinique* devient agitante et se traduit par des manifestations générales de vive excitation, qui peuvent acquérir des caractères de violence et de gravité extrêmes.

IV. — Parmi les autres, les sujets de l'espèce caprine se distinguent par l'absence de modifications cérébrales — exception curieuse, — et par une résistance vraiment remarquable aux doses fortes de morphine. Chez le mouton, et peut-être aussi chez le porc, les troubles cérébraux ne paraissent pas avoir l'importance qu'ils ont dans les autres espèces.

V. — C'est probablement la différence des actions cérébrales qui est la cause principale des variations que l'on observe, dans les modifications organiques et fonctionnelles que produit la morphine, chez les animaux qu'elle endort et chez ceux qu'elle n'endort pas ; car les influences bulbo-médullaires, *sans être identiques*, sont, dans toutes les espèces, assez comparables les unes aux autres, quant à la nature et à la marche des manifestations qui en sont les conséquences. Du reste, c'est dans les espèces non narcotisées, que l'on

observe le mieux les modifications d'origine bulbo-médullaires qui, d'une façon générale, paraissent avoir d'autant plus d'importance que les centres cérébraux résistent davantage.

VI. — Comme modificateur de la sensibilité, au sens indiqué par Cl. Bernard, la morphine semble avoir plus d'importance, chez les animaux non narcotisés que chez ceux qui sont endormis ; c'est au moins ce qui ressort de nos expériences, en cela d'accord avec certaines observations de la pratique.

VII. — Quand, après l'injection des doses fortes, on arrive aux actions convulsivantes de la morphine, on constate que les effets tendent à se confondre et deviennent semblables chez tous les animaux. Que l'animal soit endormi, si c'est un chien, ou qu'il soit excité, s'il s'agit d'un chat, d'un porc, etc., les convulsions apparaissent et se manifestent dans les mêmes conditions. Elles ont des caractères communs, identiques, avec cette seule différence cependant, c'est que, dans un cas elles se montrent pendant la narcose, tandis que dans l'autre, elles surviennent en pleine période d'excitation. — Chez les mammifères, le point de départ de ces accidents se trouve dans le bulbe, dont les centres convulsifs, imprégnés lentement, sont enfin violemment excités par la morphine.

Chez les grenouilles, les actions convulsivantes ont des caractères différents ; dans leurs manifestations, domine le type tétanique et, dans leur production, les influences médullaires ont un rôle important. Après

elles d'ailleurs, survient une phase paralytique finale qui, chez les mammifères, ne doit pouvoir être observée que dans des conditions toutes spéciales.

VIII. — L'ablation du cerveau a pour résultat de précipiter et d'exagérer d'abord les actions déprimantes et parésiantes de la morphine, d'augmenter l'hyperexcitabilité réflexe qu'elle produit, puis de hâter l'apparition des accidents convulsifs. Chez les animaux acérébrés, les convulsions s'obtiennent facilement et sont généralement très graves, même à la suite de l'injection de doses modérées, que supportent sans inconvénient les sujets normaux. — Les expériences, chez les pigeons dépourvus de cerveau, sont surtout intéressantes parce qu'elles démontrent nettement que les effets d'excitation simple, l'agitation, l'hyperexcitabilité, l'ivresse agitante, etc., que produit la morphine, avant le sommeil chez les animaux qu'elle endort, pendant la durée de l'action chez ceux qu'elle n'endort pas, ont surtout une origine cérébrale.

IX. — La cause première du sommeil de la morphine ne doit plus être recherchée dans une modification de la circulation encéphalique; celle-ci accompagne celui-là, et a pour origine des actions corrélatives, mais il n'y a certainement pas de rapport, de cause à effets, entre le trouble circulatoire et l'action hypnotique.

Les électivités cellulaires nerveuses de la morphine et l'imprégnation des éléments, que la chimie, l'observation microscopique et certaines altérations anatomiques se sont efforcées de vérifier, sont les seules

causes vraies de l'influence qu'elle a sur l'activité de ces éléments et suffisent à expliquer les modifications fonctionnelles, caractéristiques du morphinisme.

X. — En appliquant, à l'explication des effets des hypnagogues, la théorie histologique du sommeil, on peut admettre que ces médicaments suppriment les activités nerveuses, par rétraction des ramifications cellulaires et interception des rapports de contiguïté, qui existent entre ces ramifications.

On peut admettre, par contre que, chez les animaux qu'elle n'endort pas, la morphine, au lieu de produire la rétraction des prolongements protoplasmiques, se limite à des troubles du fonctionnement cellulaire, pouvant s'accompagner de l'exagération des rapports de contiguïté et produisant ainsi la stimulation des activités nerveuses.

XI. — Les actions de la morphine sur le cœur varient un peu suivant les animaux ; cependant, dans toutes les espèces, cet alcaloïde augmente l'énergie des contractions cardiaques, et ce n'est qu'après l'administration des doses fortes et toxiques, que l'on observe des effets contraires d'affaiblissement progressif. — S'il paraît en partie lié à des actions centrales, il n'est pas douteux non plus que ce premier phénomène toni-cardiaque dépende surtout d'actions périphériques.

XII. — Chez le chien, le cœur est ralenti, pendant toute la durée du sommeil morphinique, et on observe, en même temps, des intermittences vraies, avec un

rythme associé des contractions, qui, aux doses fortes, s'accompagnent de systoles faibles, avortées, visibles seulement à l'exploration directe de l'organe. — La vagotomie ayant pour conséquence d'accélérer le cœur, ralenti par la morphine, et faisant complètement disparaître les intermittences et le rythme associé des contractions, l'origine essentiellement bulbaire de ces modifications paraît certaine; nous ajouterons cependant qu'elle n'est pas exclusive.

XIII. — Dans les espèces non endormies, les effets de ralentissement ne sont bien apparents que chez les animaux offrant quelque résistance aux actions de la morphine, la chèvre et le mouton notamment; ce sont d'ailleurs des effets de début, qui disparaissent et sont remplacés par l'accélération, surtout si les doses sont progressivement augmentées.

Chez le cheval, l'âne, le bœuf, le porc et le chat, ce sont les phénomènes d'accélération qui dominent et qui, suivant l'espèce, doivent avoir leur cause principale, soit dans l'excitation du système accélérateur, soit dans la paralysie des organes frénateurs périphériques.

XIV. — Après une légère hypertension de début, le sommeil de la morphine s'accompagne, chez le chien, d'une diminution, toujours modérée d'ailleurs, de la pression artérielle, avec ralentissement de la vitesse du sang et stase sanguine périphérique. — La chute de pression est immédiate et beaucoup plus importante, lorsque le médicament est injecté dans une

veine. — Ces effets sont la conséquence de l'action de la morphine sur le système des vaso-moteurs, qui est plongé dans l'inertie, après avoir été légèrement excité.

XV. — Chez les animaux qu'elle n'endort pas, la morphine produit une excitation du système vaso-constricteur, probablement en rapport avec les influences cérébrales spéciales qu'elle a chez eux ; aussi, dans ces espèces, avons-nous enregistré l'hypertension artérielle, avec ralentissement du courant sanguin, par gêne circulatoire périphérique.

XVI. — Pendant le sommeil morphinique, la respiration se ralentit habituellement, diminue d'amplitude et présente des tendances au type périodique ; si parfois le rythme s'accélère, il devient irrégulier, et les mouvements, répétés par série, sont toujours superficiels. Ces actions modératrices, en partie liées à la suppression de l'activité psychique, proviennent aussi de l'influence directe de la morphine sur les centres bulbaires.

XVII. — Les échanges gazeux sont également modifiés et diminuent, dans le poumon ; l'animal endormi emprunte moins d'oxygène à l'atmosphère et exhale moins d'acide carbonique. Parallèlement on constate que, dans le sang, il y a toujours augmentation de l'acide carbonique et, le plus souvent, mais non toujours, diminution de l'oxygène. Dans tous les cas, le rapport $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$ des gaz du sang s'élève d'une façon

notable et, généralement, le chiffre de CO^2 en plus est supérieur au chiffre d'oxygène en moins.

La comparaison des résultats, fournis par l'analyse des gaz d'expiration et des gaz du sang, conduit à rechercher la cause de cette accumulation de CO^2 , dans une insuffisance des échanges et de la ventilation pulmonaire.

XVIII. — L'influence directe de la morphine, sur la thermogénèse est évidente ; pendant la narcose, les oxydations organiques sont modérées et la température baisse. — C'est généralement autour de la quatrième heure, après l'injection, que les chiens morphinisés atteignent leur température la plus basse, mais l'hypothermie persiste assez longtemps.

APOMORPHINE

XIX. — Les sels d'apomorphine, qu'on trouve dans le commerce, sont loin de se ressembler ; mais on peut arriver à les grouper autour des deux types bien définis, représentés par le chlorhydrate cristallisé et par le chlorhydrate amorphe, dont les caractères physiques et les réactions chimiques sont assez différents, pour justifier les différences pharmacodynamiques qu'ils ont entre eux.

XX. — Chez tous les animaux, et quelle que soit la voie d'administration, le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé se comporte comme un excitant ; produisant, chez le chien, l'agitation avec hyperexcitabilité, effare-

ment, besoin irrésistible de courir, etc. ; dans les autres espèces, des manifestations du même genre, avec des modifications particulières des centres bulbaires, qui poussent les animaux à mordiller, à ronger, et à saisir avec les dents tout ce qui se trouve à leur portée.

L'apomorphine amorphe, au contraire, quand on l'injecte à dose forte, *dans une veine*, produit des effets dépressifs nervins presque immédiats, avec tendance syncopale, insensibilité, résolution musculaire, collapsus profond, etc., qui la séparent nettement du sel cristallisé. — Ces accidents s'observent chez le chien, comme chez les animaux des autres espèces, chat, chèvre, mouton, par exemple, que nous avons vu résister à la dépression nerveuse morphinique, même après injection dans une veine.

Quand l'apomorphine amorphe est injectée par la voie hypodermique, elle se comporte, généralement, comme le sel cristallisé, mais elle paraît encore plus rapidement déprimante et plus parésiente que lui.

XXI. — L'étude graphique des modifications de la tension artérielle, chez le chien, montre que les injections veineuses d'apomorphine cristallisée relèvent la courbe manométrique, ou du moins ne produisent pas d'hypotension, tandis que celles d'apomorphine amorphe la font tomber progressivement, ou très rapidement, à un niveau parfois très inférieur.

Il est d'ailleurs possible d'opposer ces actions contraires, les unes aux autres, et de les faire se combattre mutuellement, par des injections alternatives et successives de chaque sel.

XXII. — Les actions antagonistes des deux apomorphines sont également manifestes, lorsqu'on introduit, dans une veine, un mélange de chlorhydrate cristallisé et de chlorhydrate amorphe ; mais, de cette neutralisation physiologique apparente, il ne faut pas conclure à l'innocuité du mélange, car la détermination expérimentale de son degré toxique, chez le chien, montre que sa dose mortelle est presque égale à celle du chlorhydrate amorphe, injecté isolément. Par conséquent, entre les deux sels d'apomorphine, l'antagonisme toxique n'existe pas et est remplacé, aux doses fortes, par des effets synergiques.

XXIII. — Chez les animaux, y compris le chien, les influences cérébrales de l'apomorphine sont plutôt excitantes ; elles se traduisent par des troubles psychiques, de l'effarement, une sorte d'ivresse agitante avec hallucinations ; mais elles ont d'autant moins d'importance, que l'animal considéré appartient à une espèce qui résiste, habituellement, aux effets soporifiques de la morphine. Du reste, les affinités électives de l'apomorphine en font surtout un modificateur bulbo-médullaire, dont les actions, pour les parties périphériques du système nerveux, paraissent également renforcées.

On peut voir des animaux fortement apomorphinisés, présenter une insensibilité relative à la douleur, puisque certains d'entre eux se mordent et se blessent grièvement, sans paraître en souffrir ; cependant, ce fait peut être aussi la simple expression d'une modification profonde des perceptions nerveuses centrales.

Les effets convulsivants que détermine l'apomorphine aux doses fortes, particulièrement l'apomorphine cristallisée, dépendent de l'action du poison sur les centres convulsifs du bulbe.

XXIV. — Un certain nombre d'expériences positives, ajoutées aux constatations de Bergmeister et Ludwig, de Stocquart, etc., démontrent que l'apomorphine possède des propriétés anesthésiques locales; mais, *pratiquement*, ces propriétés nous paraissent inutilisables, car, par rapport aux médicaments actuellement employés dans l'anesthésie locale, l'apomorphine a plus d'inconvénients que d'avantages réels.

XXV. — Au point de vue des usages cliniques, comme vomitif, expectorant ou modificateur nervin, le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé nous ayant paru *le plus constant*, dans ses caractères physico-chimiques et physiologiques, c'est à lui qu'il y aurait lieu de donner la préférence, pour l'administration aux malades.

XXVI. — Les vomissements apomorphiniques peuvent très bien être obtenus par injection rectale, et il n'est pas nécessaire, comme le prétend Dabadie, d'atteindre pour cela, chez le chien, les doses élevées de 15 centigrammes; 2 centigrammes suffisent; mais nous reconnaissons qu'après injection dans le rectum, les vomissements provoqués sont moins abondants et moins prolongés que ceux qui suivent l'administration

hypodermique. — Enfin, autre particularité dont on pourrait peut-être tirer profit en pratique, il est très rare, après l'introduction d'une dose vomitive d'apomorphine dans le rectum, d'observer les effets généraux de ce médicament ; aussi nous semble-t-il que, pour l'administration à l'homme, il y aurait peut-être grand avantage à choisir cette voie, en se servant de la canule de Condamin, par exemple.

XXVII. — Le vieillissement des solutions d'apomorphine, auquel on a ajouté une grande importance, en raison surtout des changements de couleur qui le caractérisent, ne modifie pas les propriétés pharmacodynamiques de chaque sel, et a seulement pour conséquence de diminuer leur activité et leur toxicité. C'est donc à tort que l'on a prétendu que les solutions anciennes d'apomorphine pouvaient être dangereuses et aggraver les accidents attribués à ce médicament.

XXVIII. — Contrairement à l'opinion trop optimiste de Bourgeois, les sels d'apomorphine sont beaucoup plus toxiques que la morphine. Chez le chien, par exemple, le chlorhydrate cristallisé est quatre fois plus toxique que la morphine ; chez le lapin, il l'est neuf fois plus. En outre, comparés l'un à l'autre, chez le chien et chez le lapin, le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé est moins toxique, chez le chien, que le chlorhydrate amorphe, tandis que c'est l'inverse chez le lapin.

XXIX. — Même dans les limites de son emploi

comme vomitif, l'apomorphine n'est pas un agent aussi anodin qu'on l'a prétendu souvent ; car, à part les accidents de collapsus signalés déjà, son action vomitive est généralement précédée, accompagnée et suivie de troubles cardio-vasculaires et respiratoires importants, qui diffèrent de ceux du vomissement réflexe et s'accompagnent, notamment, d'influences déprimantes plus importantes et pouvant être plus redoutables aussi. — Voilà pourquoi nous nous demandons si, comme vomitif, l'apomorphine peut être jamais appelée à un avenir brillant en thérapeutique.

MORPHINE ET APOMORPHINE

XXX. — L'action vomitive de l'apomorphine n'est que l'exagération d'une propriété que possède la morphine elle-même et que nous lui avons vu manifester, avec une fréquence inégale chez les animaux. 60 pour 100 des chiens morphinisés vomissent, tandis que le chiffre est moins élevé chez le chat : 37 pour 100.

XXXI. — L'apomorphine produit la nausée, le vomissement ou la régurgitation chez le chien, le chat, la poule, le pigeon et le moineau, mais elle ne paraît pas avoir la moindre action nauséuse apparente, chez le cheval, l'âne, le mulet, le bœuf, le porc, la chèvre, le mouton, le lapin, le cobaye, le rat, le hérisson et le canard.

XXXII. — L'apomorphine et la morphine sont des

excitants directs des centres vomitifs bulbaires.—L'état de plénitude ou de vacuité de l'estomac, la section des vagues ou l'ablation totale de l'estomac n'ont qu'une influence secondaire, sur la production des vomissements. Par contre, la fréquence et la durée de l'action vomitive sont généralement en raison inverse de la quantité de médicament injectée et, pour l'amorphine en particulier, il est intéressant de faire remarquer qu'une injection massive, surtout dans une veine, peut supprimer tout effet vomitif.

XXXIII. — Une imprégnation morphinique préalable, même en se tenant dans les limites des doses physiologiques, suspend les effets nauséux de l'apomorphine ; l'éther, le chloroforme et le chloral ont même conséquence, mais seulement pendant la durée du sommeil qu'ils produisent. Au réveil, lorsque l'animal n'est plus sous l'influence immédiate de l'anesthésique, les vomissements se produisent généralement.

Quant à l'*atropine*, elle ne s'oppose jamais aux effets nauséux de l'apomorphine et si, parfois, elle entrave les vomissements de la morphine, c'est plutôt par une action synergique et en aidant à la perte rapide de l'impressionnabilité des centres nauséux.

XXXIV. — Au point de vue de l'utilité pratique que cela pouvait avoir, dans les cas menaçants de mort, volontaire ou accidentelle, par submersion, pendaison, strangulation et autres procédés dans lesquels l'asphyxie joue le rôle prépondérant, nous avons constaté que le sang asphyxique et chargé de CO^2 supprime ou atténue

l'impressionnabilité des centres vomitifs et suspend l'action de l'apomorphine, jusqu'à l'élimination du gaz toxique.

XXXV. — La morphine et l'apomorphine ont des influences modificatrices sur les sécrétions, qui varient, dans leurs électivités dominantes, leur nature et leur intensité, suivant l'espèce à laquelle appartient l'animal. Chez le chien, les sécrétions, d'abord excitées, sont diminuées pendant le sommeil morphinique, tandis que, dans les autres espèces, la morphine se comporte presque toujours comme un excito-sécrétoire actif. L'apomorphine, surtout son chlorhydrate cristallisé, est, pour tous les animaux, un hypersécréteur. — Pour l'un et l'autre médicament, l'origine de ces modifications doit être recherchée dans des influences nerveuses centrales.

XXXVI. — Dans les effets souvent constatés, de la morphine et de l'apomorphine, sur le péristaltisme intestinal et les fibres lisses, l'action *directe* de la première sur ces fibres reste douteuse, tandis qu'avec l'apomorphine, notamment le sel amorphe, dans les conditions où nous l'avons essayé, on a de bonnes raisons pour admettre que cette action existe vraiment.

XXXVII. — Si, comme nous l'avons fait, pour trouver la cause des effets spéciaux que produit l'apomorphine amorphe quand on l'injecte dans une veine, on se livre à une étude comparative de l'association, dans des conditions variées, des apomorphines à la

morphine, on arrive à trouver, dans les effets du mélange, morphine et apomorphine cristallisées, beaucoup d'analogie avec les modifications produites par le chlorhydrate amorphe.

Cependant, quelques différences importantes, qui ressortent des expériences et des comparaisons que nous avons faites, ne permettent pas d'affirmer que l'apomorphine amorphe représente une association d'apomorphine et de morphine incomplètement transformée.

XXXVIII. — Quand on étudie de près, en les analysant et les comparant, les effets principaux de la morphine et de l'apomorphine, on est frappé des relations étroites, qui unissent ces deux alcaloïdes, et on arrive à cette conclusion que, toutes les manifestations de l'apomorphine ne sont que la reproduction ou la simple modification de propriétés pharmacodynamiques qui appartiennent à la morphine. Ceci est tellement vrai, que la morphine elle-même produit la plupart des effets de son dérivé, l'apomorphine, quand elle peut se comporter comme un excitant et quand, dans une espèce animale, elle perd sa propriété de médicament hypnagogue.

C'est ce que nous exprimons en disant : *Pharmacodynamiquement*, la morphine devient apomorphine, en perdant ses propriétés narcotiques et en exagérant les divers effets excitants qu'elle possède.

Aussi, théoriquement et pratiquement, il nous paraît plus logique et plus profitable de rapprocher ces deux médicaments, de rechercher leurs liens de parenté

physiologique, que de les étudier isolément et dans des groupes thérapeutiques distincts.

XXXIX. — Dans l'ensemble des faits qui composent l'étude expérimentale de pharmacodynamie comparée, que nous avons poursuivie sur la morphine et l'apomorphine, on trouve des exemples nombreux à introduire dans des chapitres importants de thérapeutique générale ; notamment en ce qui se rapporte à la *variabilité des actions médicamenteuses*, dépendant de l'espèce, de la race, de l'âge, de l'individualité des animaux, de la qualité, de la dose, *de la voie d'introduction* et du mode d'administration du médicament, enfin de certaines influences liées à des conditions extérieures, capables de modifier l'impressionnabilité du sujet.

Ce que nous avons dit des actions réciproques des deux sels d'apomorphine, de l'influence que chacun d'eux peut avoir sur l'action des anesthésiques, ainsi que l'opinion que nous avons exprimée, à propos de l'influence de l'atropine sur l'action nauséuse de la morphine, permettrait aussi d'entreprendre une étude complète, avec exposé de conceptions théoriques explicatives, sur l'intéressante question de l'antagonisme et du synergisme médicamenteux.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.

ARLOING

Vu :

LE DOYEN,

LORTET

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,

G. COMPAYRÉ

BIBLIOGRAPHIE

MORPHINE

De 1818 à 1860.

- Orfila, Mémoire sur la morphine (*N. Journ. de méd., chirurg., pharmac.*, 1818, I, p. 3-22).
- Magendie, Note sur l'emploi de quelques sels de morphine (*N. Journ. de méd., chir., pharmac.*, 1818, I, p. 23-28).
- Desportes (E.), Recherches expérimentales sur l'empoisonnement lent par l'acétate de morphine (*Rev. méd. franc. et étrang.*, 1824, IV, 70-82).
- Dublanc, Sur un réactif propre à indiquer la présence des sels de morphine dans un liquide, suivi d'un procédé pour analyser les liqueurs animales qui contiennent la morphine (*Journ. de Pharmacie*, 1824, X, 425-431).
- Dupuy, Expériences sur l'action de l'acétate de morphine chez les animaux (*Journ. gén. de méd., chirurg. et pharmac.*, 1824, 13-30).
- Bally (V.), Observations sur les effets thérapeutiques de la morphine (*Académie de méd. de Paris*, 1828, I, 99-180).
- Trousseau et Bonnet, *Essai thérapeutique et médico-légal sur les effets des sels de morphine*, Paris, 1831.
- Trousseau et Bonnet, Considérations sur les effets produits par les sels de morphine (*Bulletin gén. de therap.*, 1832, II, p. 72 et 101).
- Valentin, *Traité de physiologie*, 1847, p. 563.
- Demarquay, Dumeril et Lecomte, Recherches expérim. sur l'influence du chloroforme, de l'éther et des principaux médicaments sur la température animale, Paris, 1848-1851 (d'après *Dictionnaire de thérapeutique*, 1889, art. OPIUM).

- Hufeland (G.), *Manuel de médecine pratique*; traduction du Dr Jourdan, Paris, 1848.
- Tabourin, Expériences sur divers médicaments. — Opium. (*Journ. de méd. vét. de l'École de Lyon*, 1852, t. VIII, p. 449).
- Ambrosolli, Einfluss einiger Gifte auf das Herz und die Nervenirritabilität. (*Gaz. lomb.*, 1856). Cité par Witkowski, 1877.
- Byrd, Effets abortifs du sulfate de morphine (*The Veterinarian*, 1859, pp. 454 et 652).

De 1860 à 1870.

- Lefort (J.), Etudes chimiques et toxicologiques sur la morphine, suivies d'observations sur son passage dans l'économie animale (*Bull. Acad. de méd. de Paris*, 1860, t. XXVI).
- Petit (E. A.), *Sur la morphine et les préparations d'opium*, Paris, 1862.
- Sorokin, Action de la morphine sur l'organisme animal (*Med. Vestnik*, 1863, VIII, p. 79).
- Bernard (Cl.), L'opium et ses alcaloïde (*G. R.*, 1864, t. LIX, p. 406).
- Nussbaum, Prolongation de l'anesthésie chloroformique pendant plusieurs heures, par l'application sous-épidermique de substances narcotiques (anal. in *Bullet. gén. de thérap.*, 1864, t. LXVI, p. 40).
- Rabot, Anesthésie prolongée au moyen des injections sous-cutanées de morphine; expériences confirmatives sur les animaux (*Bulletin de thérap.*, 1864, t. LXVI, p. 233).
- Bernard (Cl.), *Leçons sur les propriétés des tissus vivants*, 1866, p. 221.
- Giraudeau, *Circulation cérébrale intime, dans ses rapports avec le sommeil* (thèse de Paris, 1866).
- Nasse (O.), *Beiträge zur Physiol. der Darmbewegungen*, Leipzig, 1866.
- Lenhartz, Experimentelle Beiträge zur Kenntniss des acuten Morphinvergiftung und des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin (*Archiv f. experim. Path. und Pharmak.*, 1867, p. 337).
- Bordier, De l'emploi du sphygmographe dans l'étude des agents thérapeutiques (*Bulletin de thérap.*, 1868, t. LXXIV, p. 105).
- Baxt (W.), Die physiologische Wirkung einiger Opiumalkaloïde (*Reichert und du Bois-Reymond's Archiv für Anat.*, 1869).
- Bernard (Cl.), Des effets physiologiques de la morphine et de leur combinaison avec ceux du chloroforme (*Revue des cours scientifiques*, 1869; *Bulletin gén. de thérapeutique*, 1869, t. LXXVII).

- Gscheidlen (R.), Ueber die physiologischen Wirkungen des essigsau-
ren Morphiums (*Unters. d. physiol. Labor. in Würzburg*,
Leipz., 1869, t. II, p. 3-66).
- Roeber, A propos des actions convulsivantes (*Archiv f. die gesammte
Physiol.*, 1869, p. 38; d'après Wertheimer, 1897).
- Schroff, *Lehrbuch der Pharmacologie*, 3^e éd., Vienne 1869.

De 1870 à 1875.

- Bert (P.), *Leçon sur la physiologie comparée de la respiration*, Paris,
Baillière, 1870.
- Moreau (Armand), *Expériences sur l'intestin*, 1 vol. in-8^o, Paris,
Cusset et Cie, 1870.
- Oglesby (R.), On the relative effects of morphia and atropia on the
temperature of the Body (*The Practitioner*, 1870, t. IV, p. 27).
- Von Bæck, Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses der
Thierkörper unter dem Einfluss von Morphinum, Chinin, etc.
(*Zeitschrift für Biologie*, 1871).
- Kersch, Das Morphinum und seine physiologische Wirkung auf den
thierischen Organismus, etc. (*Memorabilien Heilbr.*, 1871, XVI,
1; 25).
- Leichtenstern (O.), Versuche über die Volumen der unter verschie-
denen Umständen ausgeathmeten Luft (*Zeitschrift für Biolo-
gie*, 1871, Bd. VII. Athemvolum nach Einspritzung von 0,5 Gram
essigsauerm Morphinum unter die Bauchhaut, p. 219).
- Mathieu et Urbain, Des gaz du sang. Expériences physiologiques
sur les circonstances qui en font varier la proportion dans le
système artériel (*Archives de Physiologie norm. et pathol.*,
1871-1872, t. IV.; *Influence de la morphine*, pp. 583 et 584).
- Bouchut (E.), Recherches thérapeutiques sur les substances et sur
les alcaloïdes tirés de l'opium, etc. (*Bulletin gén. de therap.*,
1872, t. LXXXII, p. 289 et 337).
- Gubler, Expériences récentes sur les anciens et les nouveaux alca-
loïdes de l'opium (*Journal de pharmacie et de chimie*, 1873,
t. XVII, pp. 312 et 391).
- Laborde (J.-V.), Note sur l'action physiologique et toxique compa-
rée de l'opium et de ses alcaloïdes (*Bulletin gén. de therap.*,
1873, t. LXXXV, pp. 337, 492, 536).
- V. Bæck und Bauer, Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf den
Gasaustausch bei Thieren (*Zeitschrift für Biologie*, 1874,
Bd. X; Einfluss des Morphiums auf den Gaswechsel, p. 339).
- Heubel, A propos des actions convulsivantes (*Archiv. f. die gesam.
Physiol.*, 1874, IX, 294; d'après Wertheimer, 1897).

- Hilsmann, *Ein Beitrag zur hypodermischen Injection des Morphiums* (Strassburg, Inaugural Dissertation, 1874).
- Hitzig (Ed.), *Untersuchungen über das Gehirn*, Berlin, 1874, p. 36; Einfluss des Aethers und des Morphiums.
- Laborde (J.-V.), De l'action physiologique et toxique comparée des alcaloïdes de l'opium; déductions relatives au choix pratique et au mode d'administration de ces alcaloïdes (*J. d. conn. méd. pratiq.*, 1874, XLI, 49-51).
- Martin, Injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine (*Gazette des Hôpitaux*, 1874).

De 1875 à 1880.

- Bernard (Cl.), *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*, Paris, J.-B. Baillière, 1875.
- Bohm, A propos des actions convulsivantes (*Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak.*, 1875, III, pp. 225 et 287; d'après Wertheimer, 1897).
- Fonssagrives, article MORPHINE, in *Dictionnaire encycl. des S. M.*, Paris, 1875, 2^e série, t. IX, p. 487.
- Levinstein (E.), Die Morphiumsucht (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1875, XXII, 646).
- Schilling, Morphine chez le cheval (*Thierarzt*, 1875).
- Vibert, Etudes pratiques sur les injections sous-cutanées de morphine (*Journal de Thérapeutique*, 1875 et 1876).
- Vulpian (A.), *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, G. Baillière, 1875; *Action de l'opium et de la morphine*, t. II, p. 746.
- Binz, Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe (*Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmak.*, 1876, p. 442).
- Calvet (L.), *Etude sur le morphinisme aigu et chronique* (thèse de Paris, 1876, n° 502).
- Chouppe (H.), Note sur un accident qui peut se produire à la suite des injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine (*C. R. Société de Biologie*, 1876).
- Laborde et Calvet, Recherches expérimentales sur l'action physiologique et toxique de la morphine (*Tribune méd.*, 1876, t. VIII, pp. 530, 552, 1877, t. IX, pp. 2, 29, 40, 64, 113, 135, 161).
- Legagneur, *Du traitement de la diarrhée par des injections hypodermiques de morphine* (thèse de Paris, 1876).
- Ortille, Des bons effets obtenus par les injections hypodermiques de morphine associée à l'atropine (*Bulletin gén. de therap.*, 1876, p. 547).

- Vogt, Ueber das Auftreten von Morphinum im Harne und den Faeces (*Zeitschrift für analytische Chemie*, 1876, Bd. XV, 114).
- Barnay, *Etude expérimentale sur l'action physiologique et toxique de la codéine et de la Morphine* (thèse de Paris, 1877, n° 201).
- Bardet (G.), *Etude physiologique et clinique sur la valeur thérapeutique des trois alcaloïdes soporifiques de l'opium* (thèse de Paris, 1877, n° 535).
- Dalbanne, *Essais sur quelques accidents produits par la morphine* (thèse de Paris, 1877).
- Friedberger, Unangenehme Folgen der Morphinum Injection bei einem Pferde (*Wochens. f. Thier. u. Viehzucht*, 1877, XXI, 121, 129).
- Gubler, *Leçons de thérapeutique*, 1877, p. 115.
- Hirtz et Straus, article Opium du *Nouveau dictionnaire de méd. et chirur. pratiques*, 1877, t. XXIV, p. 623.
- Jolly, Ueber örtliche Morphinumwirkung (*Archiv. f. Psychiat.*, 1877, t. VIII, p. 215).
- Kölliker, Physiologische Untersuchungen über einige Gifte (*Virchow. Archiv*, X; cité par Witkowski, 1877).
- Levinstein (E.), *Die Morphiumsucht. Eine Monographie nach eignen Beobachtungen*, Berlin, 1877).
- Meihuizen, Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit (*Pflüger's Archiv*, VII; cité par Witkowski, 1877).
- Witkowski (L.), Ueber die Morphinumwirkung (*Archiv. für experimentelle Pathol. und Pharmak.*, 1877, Bd. VII, p. 247).
- Wundt, Untersuchungen zur Mechanik der Nerven und Nervencentren (cité par Witkowski, 1877).
- Little (J.-L.), A remarkable of morphine tolerance by an infant (*Am. Journ. of Obst.*, N.-York, 1878, p. 374).
- Picard (P.), Sur l'action de la morphine chez les chiens (*C. R. Acad. des Sciences*, 1878, t. LXXXVI, p. 1144-1147).
- Picard (P.), Sur les phénomènes qui suivent les injections de chlorhydrate de morphine (*Gazette méd. de Paris*, 1878, n° 12, p. 143, et *Mémoires de la Société de Biologie*, 1878).
- Picard et Rebatal, Action des sels de morphine sur le cœur (*G. R. Société de Biol.*, 1878, p. 145).
- Arloing (S.), *Recherches expérimentales comp. sur l'action du chloral, du chloroforme et de l'éther* (thèse de Lyon, juin 1879).
- Binz, Ueber den arteriellen Druck bei Morphinum-Vergiftung (*Deutsche med. Wochens.*, 1879, V, 615, 627; 1880, VI, 149).
- Courtenay, Peculiar effects produced by the administration of hydrochlorate of morphia (*Brit. med. Journ.*, 1879, p. 615).
- Deblangey, *Du traitement de la diarrhée par les injections hypodermiques de morphine* (thèse de Paris, 1879).

- Filehne (W.), Ueber die Einwirkung des Morphiums auf die Athmung (*Archiv für experimentelle Pathol. und Pharmak.*, Bd. X, p. 442 et Bd. XI, p. 45, 1879).
- Péchohier (G.), Quelle est la vertu de l'opium? (*Montpellier médical*, 1879, t. XLIII, pp. 383 et 505; 1880, t. XLIV, pp. 13 et 135).
- Valentin, Eudiométrisch-toxikologische Untersuchungen (*Archiv für experim. Pathol. und Pharmak.*, 1879, Bd. XI, Heft 2, p. 65; Heft 5, 6, p. 399).
- Witkowski (L.), Zur Wirkung des Morphiums und der Chloralhydrats (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1879, p. 513).

De 1880 à 1885.

- Fazio (E.), Sulla tollerabilità degli oppiati ed in ispecie della morfina (*Movimento*, Napoli, 1880, H, 70-78).
- Fubini (S.), *Influenza di alcuni alcaloïdi dell oppio sul chimismo della respirazione*, Turin, 1880.
- Gubler (A.), *Leçons de thérapeutique*, Paris, Delahaye, 1880, 2^e édition.
- Holzmann, Zur hypodermatischen Anwendung der Arzneimittel in der Thierheilk. von Holzmann, magister der Veterinär-medicin, in Kasau (*Oester. Monatschrift für Thierheilkunde*, 1880).
- Landsberg, Untersuchungen über das Schicksal des Morphiums im lebenden Organismus (*Archiv für d. ges. Physiol.*, 1880-81, XXIII, 413-433).
- Picard (P.), Sur les causes secondes des phénomènes morbides de l'empoisonnement par la morphine (*Gaz. des Hôp.*, 1880, p. 60).
- Audhoui (V.), Recherches expérimentales sur l'action toxique et médicale du chlorhydrate de morphine (*Thérap. contemp.*, 1881, I, p. 49-56).
- Berlin (C.), Sommeil (physiologie). (*Dictionnaire encyclop. des scienc. méd.*, 3^e série, 1881, t. X, p. 262).
- Bouley (H.), Injections de morphine dans l'anesthésie et l'assujettissement des animaux (*Recueil de méd. vét. ; Soc. cent.*, Paris, 1881, p. 450).
- Dumas (A.), Moyen de rendre inoffensives les injections de morphine. Action antiémétique de l'atropine (*Bulletin génér. de therap.*, 1881, p. 534).
- Fonssagrives, article OPIUM in *Dictionnaire encyclop. des S. M.*, Paris, 1881, 2^e série, t. XVI, p. 136-265.
- Grimaux (E.), Sur quelques réactions de la morphine et de ses congénères (*C. R.*, 1881, XCIII, p. 217-219).

- Jones, A phenomenon of partial morphia-narcotism (*Med. Rev. N.-York*, 1881, p. 734).
- Macgillivray, Valeur thérapeutique des injections hypodermiques de morphine (*The Veterinarian*, 1881, p. 167).
- Amblard et Grasset, Propriétés convulsivantes de la morphine (*C.R.*, 1881, XCIII, p. 973-975, et *Gaz. hebd. de médecine*, 1882, XIX, p. 123).
- Gréhant (N.), Influence de la section des nerfs pneumogastriques sur l'exhalation de l'acide carbonique par les poumons. Influence de la Morphine sur cette fonction (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1882, p. 221).
- Nothnagel (H.), Ueber die Einwirkung des Morphiums auf den Darm (*Verhandl. d. Cong. f. innere Med.*, Wiesb., 1882, p. 132-137 et *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie*, 1882, t. LXXXIX, fasc. 1, 1-8).
- Pellacani (P.), Action physiologique de quelques substances sur les muscles de la vessie de l'homme et des animaux (*Archives italiennes de Biologie*, 1882, vol. 2, p. 302).
- Rossbach (J.), et Aschenbrandt (*Berliner klin. Woch.*, 1882).
- Spitzer (W.), Experimentaluntersuchungen über die Darmwirkung (*Archiv für pathol. Anatom.*, 1882, t. CXXIII, p. 3).
- Von Tschisch, Altération de la moelle dans l'empoisonnement par la morphine (*Archiv f. path. Anat. u. Phys.*, 1888, Bd. C, H. I, p. 147).
- Zuelzer, Einwirkung von Morphium und Chloroform einerseits und von Strychnin anderseits auf das Rückenmark (*Berlin. klin. Wochenschr.*, 1882, p. 295).
- Cagny, Injections de Morphine et de Vétratine (*Bulletin de la Soc. cent. de méd. vét.*, 1883, p. 306, 447 et 839).
- Curci (A.), Azione della morfina sulla circolazione del sangue (*Sperimentale*, Firenze, 1883, 449).
- Leineweber, Göttigen, Inaugur. Dissert., 1883.
- Levi (G.), *Manuel pratique des injections trachéales dans le cheval* (Pise, Vannucchi, 1883, *Morphine*, p. 122).
- Marmé (W.), Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphin-Vergiftung (*Deutsch. med. Wochensch.*, 1883).
- Saissinel, *De quelques accidents de l'emploi de la morphine* (thèse de Paris, 1883).
- Von Schroeder, Untersuch. über die pharmakologische Gruppe des Morphins (*Arch. f. experiment. Path. und Pharmak.*, 1883, XVII, 96-144).
- Weber, A propos de l'action de la morphine chez le cheval (*Recueil de méd. vét. ; Société cent., Discus.*, 1883, p. 310).

- Wolters (A.), *Contribution à l'étude de la Morphine et du Morphisme*, Montpellier, 1883.
- Abbt, Morpium aceticum als anästheticum bei Thieren (*Adam's Wochenschrift*, 1884, p. 457).
- Bert (P.), Etude analytique de l'anesthésie par les mélanges titrés (*Société de Biologie*, 4 juillet 1885).
- Binz, *Vorlesungen über Pharmak. für Aerzte und Studenten* (Berlin, 1884).
- Burkart (R.), Ueber Wesen und Behandlung der chronischen Morpiumvergiftung (*Sammlung klinischer Vorträge*, 1884).
- Hellock, Morphine chez le cheval (*American veter. Review*, 1884).
- Preisendorfer et Riegel, Modification de la courbe sphygmographique par la morphine, cités par Binz (*Vorlesungen*, 1884).

De 1885 à 1890.

- Gubler (A.) et Labbé (E.), *Commentaires thérapeutiques du codex*, Paris, J.-B. Baillière et fils, 1885.
- Siedamgrotzky, Injections de morphine et d'ésérine dans les coliques du cheval (*Jahresbericht über die Leistungen auf dem gebiete der Veterinar-medicin*, 1885).
- Cadiot, Les alcaloïdes en injections hypodermiques (*Recueil de méd. vét.*, 1886, *Morphine*, p. 845).
- Fick, Ueber die Blutdruckschwankungen im Herzventrikel bei Morpium-Narcose (*Verhandl. d. Cong. f. innere Med.*, Wiesbad., 1886, V, 92-103).
- Gsell (G.), *Traité des injections hypodermiques dans la thérapeutique vétérinaire*, Paris, Renou et Maulde, 1886, *Morphine et ses sels*, p. 119.
- Kochs, *Centralblatt f. klin. Med.*, 1886 (d'après Pilliet, 1887).
- Lauder Brunton et Cash, Temperatureniedrigende Wirkung des Morphins auf Tauben (*Centralbl. für d. med. Wissensch.*, 1886, XXIV, p. 241, et *Carl Ludwig's Beiträge zur Physiologie*, 1887, p. 149).
- Mollereau, La morphine chez les chevaux difficiles (*Société de méd. vét. prat.*, séance du 7 juillet 1886).
- Richet (Ch.), Les poisons et la température (*Revue scientifique*, 1886, p. 78, et *La Chaleur animale*, 1 vol., Paris, Félix Alcan, 1889, p. 169 et p. 203).
- Tigges, anal. in *Journ. of American Med. Association*, 1886, vol. VI, p. 485 (d'après Pilliet).
- Zundel, *Morphine chez le cheval*, cité par Gsell, 1886.

- Ball (B.) et Jennigs (O.), Sur certains caractères du poulx chez les morphinomanes (*G. R. Acad. des sciences*, 1887, CIV, p. 864).
- Ball (B.), Des lésions de la morphinomanie et de la présence de la morphine dans les viscères (*Bulletin de l'Acad. de Méd. de Paris*, 1887, XVIII, p. 525).
- Burr (H.), A case of morphine idiosyncrasy (*Med. et Surg. Report*, Philadelphie, 1887, p. 206).
- Cabadé, Note sur un effet insolite du chlorhydrate de morphine (*Gaz. hebd. de méd.*, 1887, p. 522).
- Errera (L.), Hypothèse sur la cause du sommeil (*Revue scientifique*, 23 juillet 1887, p. 105).
- Jammes (L.), Quelques cas de morphinomanie chez les animaux (*C. R. Acad. des sciences*, 1887, CIV, p. 1195).
- Jolly, Ueber örtliche Morphinwirkung (*Arch. f. Psychiat.*, 1887, p. 215).
- Kaufmann (M.), Acétate de morphine (*Journl de l'École vét. de Lyon*, 1887, p. 212).
- Pilliet, Note sur les lésions histologiques de l'intoxication morphinique subaiguë (*Comptes rendus de la Société de Biol.*, 1887, p. 586).
- De Saint-Martin (L.), Influence du sommeil naturel ou provoqué sur l'activité des combustions respiratoires (*C. R. Acad. des sciences*, 1887, CV, p. 1124).
- Albrecht (J.), *Morphine chez le cheval*, cité par Dupuy; Alcaloïdes, t. II, 1889, p. 161.
- Alt (K.), Recherches sur l'élimination par l'estomac de la morphine administrée hypodermiquement (*Berlin. klin. Wochenschr.*, 1889, n° 25, p. 560).
- Von Basch, d'après *Dictionnaire de thérapeutique*, 1889, art. OPIUM, MORPHINE, t. IV, p. 45.
- Brun, Effets excitants et accidents vertigineux chez un cheval morphinisé (*Bulletin de la Soc. de Méd. vét. prat.*, 1889, p. 85).
- Buchheim, cité par Nothnagel et Rossbach, *A propos de la sensibilité des animaux à la morphine*, 1889, p. 685.
- Butel, Injection de morphine associée au chloral comme anesthésique chez le cheval (*Bulletin de la Soc. de méd. vét. prat.*, 1889, p. 215).
- Dubois (R.), Le sommeil hibernant est-il le résultat d'une auto-intoxication physiologique? (*C. R. de la Société de Biologie*, 1889, p. 260).
- Dujardin-Beaumetz, *Dictionnaire de thérapeutique*, Paris, O. Doin, 4 vol., t. IV, 1889, article OPIUM-MORPHINE.
- Dupuy (B.), *Alcaloïdes*, Paris, 1889; Rongier et Cie, 2 vol. *Action physiologique de la morphine*, t. II, p. 149.

- Eulenburg, *A propos de l'action de la morphine sur les nerfs*, cité par Nothnagel et Rossbach, *Thérapeutique*, 1889, p. 687.
- Heu (Ph.), *Morphine chez le cheval* (*Bulletin de la Soc. de méd. vét. prat.*, 1889, p. 85).
- Lichtenfels, *Action de la morphine sur les nerfs*, cité par Nothnagel et Rossbach, *Thérapeutique*, 1889, p. 687.
- Manassein, *A propos de l'influence de la morphine sur la température, Explication par modifications circulatoires* (cité par Nothnagel et Rossbach, *Thérapeutique*, 1889, p. 689).
- Nothnagel (H.) et Rossbach, *Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique*, traduct. Alquier, Paris, 1889, J.-B. Baillière et fils, 1 vol.
- Rossignol, *Emploi des injections hypodermiques d'une solution de chlorhydrate de morphine pour ferrer et tondre les chevaux difficiles* (*Bulletin de la Soc. de Méd. vét. prat.*, 1889, p. 82).
- Warnesson, *Effets excitants de la morphine chez le cheval* (*Soc. de méd. vét. pratique*, séance du 10 avril 1889).

De 1890 à 1895

- De Boeck (J.) et Verhoogen (J.), *Contribution à l'étude de la circulation cérébrale*, travail de l'Institut Solvay, Bruxelles, Lamer-tin, 1890, *Action de la morphine sur la circulation cérébrale*, p. 27 et suiv.
- Guinard (L.), *Action physiologique de la morphine chez le chat* (*G. R. Acad. des sciences*, 12 décembre 1890).
- Richet (Ch.), *De l'influence du chloral sur les actions chimiques respiratoires chez le chien* (*Archives de physiologie*, avril 1890, 5^e série, t. II, p. 483, et *Travaux du Laboratoire*, Paris, Alcan, 1893, t. I, p. 548).
- Richet (Ch.), *Le rythme de la respiration* (*Revue scientifique*, 1890, t. XLVI, pp. 321 et 392, et *Travaux du Laboratoire*, Paris, F. Alcan, 1893, p. 75).
- Seegen (J.), *La glycogénie animale* (traduction de L. Hahn), Paris, Masson, 1890, *Influence de la morphine sur la glycogénie hépatique et sur le sucre du sang*, pp. 75 et 222.
- Tauber (E.), *Ueber das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus* (*Arch. für experiment. Pathol. und Pharmak.*, 1890, XXVII, 4-5).
- Bohr (Ch.), *Ueber den specifischen Sauerstoffgehalt des Blutes* (*Skandinavisches Archiv für Physiol.*, 1891, III, p. 101).
- Brun, *Ivresse morphinique chez la vache* (*Bulletin de la Soc. de méd. vét. prat.*, 1891, p. 111).

- Chobbaud, Injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine dans le cas de renversement de l'utérus (*Bullet. de la Soc. de méd. prat.*, 1891, p. 109).
- Christeller, A propos des modifications de la pression par la morphine (cité par H. Soulier, *Thérapeutique*, 1891).
- Doumayren, Surexcitation morphinique chez la vache, après une injection de 50 centigrammes (*Bulletin de la Soc. de méd. vét. prat.*, 1891, p. 112).
- Guinard (L.), Etude du morphinisme aigu et chronique chez le chat (*Société des sciences médicales de Lyon et Lyon médical*, 1891, n° 33 et 34).
- Guinard (L.), Quelques considérations expérimentales relatives à l'anesthésie du chien et du chat (*Journal de l'Ecole vét. de Lyon*, mars 1891).
- Hayem (G.), *Les Médications*, Leçons de thérapeutique, Paris, G. Masson, 3^e série, 1891; *Morphine, effets physiologiques*, p. 26.
- Rossignol, Injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine dans la réduction du renversement utérin chez la vache (*Bulletin de la Soc. de méd. vét. prat.*, 1891, p. 95).
- Soulier (H.), *Traité de thérapeutique et de pharmacologie*, Paris, F. Savy, 1891; *Opium et Morphine*, t. I, p. 511).
- Barral (E.), *Le ferment glycolytique*, Paris, G. Steinheil, 1892; *Modification du pouvoir glycolytique par la morphine*, p. 31.
- Cadéac et Mallet, Anesthésie par l'action combinée du chloral en lavement et de la morphine en injections sous-cutanées (*Lyon médical*, 1892, t. LXIX, pp. 220-223).
- Eckl, Injection de morphine dans les coliques (anal. in *Recueil de méd. vét.*, 1892, p. 597).
- Hitzig, *Berlin Gesellsch. f. Psych. und Nervenkrank.*, 1892,
- Jacobi, Beiträge zur physiologischen und pharmacologischen Kenntniss der Darmbewegungen mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung der Nebenniere zu denselben (*Archiv, für experim. Pathol. und Pharmak.*, 1892, Bd. XXIX, p. 171).
- Kaufmann (M.), *Traité de thérapeutique et de matière médicale vétérinaire*, 2^e édition, 1 vol., Paris 1892.
- Mourot, Histoire physique, chimique et thérapeutique de la morphine (*Recueil de Méd. vét.*, 1892, p. 781).
- Bouchet, Sur l'anesthésie des animaux (*Société cent. de méd. vét.*, 8 juin 1893).
- Cagny, Excitation morphinique chez le cheval (*Soc. cent. de méd. vét.*, Discus., 8 juin 1893).
- Fröhner, Untersuchungen über das Codein und Apocodein als Ersatz-

- mittel des Morphiums und Apomorphins nebst einigen Beiträgen zur Toxikologie des Morphiums (*Monatshefte f. prakt. Thierheilk.*, 1893).
- Fröhner (E.), *Lehrbuch der Arzneimittellehre für Thierärzte*, Stuttgart, 1893, F. Enke; *Opium*, p. 66, *Morphium*, p. 72.
- Guinard (L.), Résistance remarquable des animaux de l'espèce caprine à l'action de la morphine (*C. R. Acad. des sciences*, 6 mars 1893).
- Guinard (L.), Action physiologique de la morphine chez les bovins (*C. R. de la Société de Biologie*, 1893, p. 304).
- Guinard (L.), Manifestations habituelles du morphinisme chez les bovins et troubles physiologiques graves, consécutif à l'administration de la morphine aux vaches âgées (*Journal de l'Ecole vétérinaire de Lyon*, mai 1893).
- Guinard (L.), Action de la morphine chez la chèvre et le mouton (*Lyon médical et Province médicale*, 1893).
- Guinard (L.), La morphine chez les solipèdes (*Journ. de Méd. vét. et Zootech.*, 1893).
- Guinard (L.), La morphine chez le Porc (*Journal de Méd. vét. et Zootech.*, 1893).
- Guinard (L.), Quelques considérations relatives à l'emploi de la morphine chez les animaux domestiques (*Journal de Méd. vét.*, publié à l'Ecole de Lyon, 1893).
- Guinard (L.), Contribution à l'étude physiologique de l'apocodéine (*Mémoires de la Société des sciences médicales de Lyon*, 1893, p. 184-243).
- Johnstone (J.), *A propos de l'action excitante de la morphine*; cité par Schmiedeberg, 1893, p. 55.
- Kandidoff, Inaug. dissert., Saint-Pétersbourg, 1893, et Wratsch, 1893, n° 13, analysé dans *Maly's Jahresber. üb. Thierchemie*, XXXIII, p. 294).
- Müller (Joh.), *A propos des modifications de la sensibilité périphérique*, cité par Schmiedeberg, 1893, p. 57.
- Pachon (V.), Expériences sur le rôle du cerveau dans la respiration Etude de l'action de la morphine sur la respiration (thèse de Paris, 1892, et *Travaux du Laboratoire de Ch. Richet*, Paris, F. Alcan, 1893, p. 119).
- Rosenthal (J.), Ueber die Ausscheidung des subcutan-injicirten Morphiums durch den Speichel (*Berlin. klin. Woch.*, 1893, n° 49, p. 1189, et *Centralblatt. f. klin. Med.*, 1893, XIV, 8 et 10).
- Schmiedeberg (O.), *Eléments de Pharmacodynamie*, traduction de Wouters, Lierre, 1893, Van In et Cie.
- Stcherbak (A.), Contribution à l'étude de l'activité cérébrale sur

- l'échange d'acide phosphorique et d'azote (*Archives de Méd. expériment et d'Anat. pathol.*, 1893, 1^{re} série, t. V, p. 308 et p. 333).
- Dubois (R.), Variations des gaz du sang chez la marmotte pendant l'hibernation en état de veille et en état de torpeur (*C. R. de la Société de Biologie*, 1894, p. 821).
- Guinard (L.) et Devay (F.), Observation d'un cas de morphinisme chronique chez un chien (*Société des sciences médicales de Lyon*, 1894, et *Journal de médecine vétérinaire*, 1894, p. 261).
- Kuppfer, De la morphine dans le traitement de l'insuffisance des contractions utérines (Note thérapeutique insérée dans la *Semaine médicale*, Paris, 1894, Annexe, p. ccxviii).
- Richet (Ch.), Poids du cerveau, du foie et de la rate des mammifères (*Archives de physiologie*, 1894, p. 232, et *Travaux du Laboratoire*, Paris, F. Alcan, 1895, p. 158).
- Sarytchoff, Sur les lésions du système nerveux central dans l'empoisonnement par la morphine (Thèse de Youriew, 1894, traduction et analyse de Frenkel, in *Rev. des S. M.*)

De 1895 à 1898.

- Binet (P.), Recherches sur l'élimination de quelques substances médicamenteuses par la muqueuse stomacale (*Revue méd. de la Suisse romande*, 1895, XV, n° 7, p. 385, et *Travaux du laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève*, II, année 1894-95, Genève, Georg, 1896, p. 73).
- Bongers, *Archiv für experiment. Path. und Pharmak.*, 1895, Bd. XXXV p. 415.
- Duval (Mathias), Hypothèses sur la physiologie des centres nerveux; théorie histologique du sommeil (*C. R. de la Société de Biologie*, 1895, pp. 74 et 86).
- Errera (L.), Note sur la théorie toxique du sommeil (*C. R. de la Société de Biologie*, 1895, p. 508).
- Guinard (L.), Recherches de pharmacodynamie comparée sur les actions cardiaques de la Morphine (*C. R. de la Société de Biologie*, 1895, p. 389).
- Guinard (L.), Etude de pharmacodynamie comparée sur les modifications de la pression artérielle pendant la morphinisation (*C. R. de la Société de Biologie*, 1895, p. 551).
- Guinard (L.), Modifications de la vitesse du courant sanguin par la morphine. Mécanisme des actions circulatoires produites par ce médicament (*C. R. de la Société de Biologie*, 1895, p. 572).

- Guinard (L.), Action de la morphine sur le péristaltisme intestinal (*Société des sciences médicales de Lyon, et Lyon Médical*, 1895, t. LXXIX, p. 419).
- Guinard (L.), A propos de l'action excito-sécrétoire de la morphine sur les glandes salivaires et sudoripares (note in *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1895, p. 370).
- Guinard (L.), Sur l'état nauséeux et les vomissements provoqués par la morphine (*Société des sciences médicales*, Lyon, 1895, et *Lyon médical*, 1895, t. LXXIX, p. 37).
- Lépine (R.), Théorie mécanique de la paralysie hystérique du somnambulisme, du sommeil naturel et de la distraction (*G. R. de la Société de Biologie*, 1895, p. 85).
- Paton, *Transactions of the royal Society of London*, 1895, cité par Lépine, 1896.
- Roger (H.), Les Intoxications (*Traité de Pathologie générale de Ch. Bouchard*, Paris, Masson, 1895, t. I, pp. 669, 911).
- Lépine (R.), Récents travaux sur la pathogénie des diabètes (*Revue de médecine*, 1896, *Influence euzoamylique des hypnagogues*, p. 869).
- Pupin (Ch.), *Le neurone et les hypothèses histologiques sur son mode de fonctionnement ; théorie histologique du sommeil* (thèse de Paris, mars 1896).
- Antheaume (A.) et Mounexrat (A.), Localisation de la morphine dans l'organisme (*C. R.*, séance du 21 juin 1897).
- Luchsinger et Guillebeau, A propos des actions convulsivantes, (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1881, XXVIII, 61, et 1884, XXXIV, 294; d'après Wertheimer, 1897).
- Luchsinger, A propos des actions convulsivantes (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1878, XVI, 510, d'après Wertheimer, 1897).
- Wertheimer (E.), Bulbe. article in *Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet*, Paris, Alcan, 1897, *Action des convulsivants sur la moelle et le bulbe*, t. II, p. 333).
- Richet (Ch.) Influence de la morphine sur l'excitation du cerveau, article, CERVEAU du *Dictionnaire de Physiologie*, 1898, t. III, 1^{er} fasc. p. 13.

APOMORPHINE.

De 1845 à 1874.

- Arppe, *Liebig's Annalen der Chemie und Pharmac.*, t. LV, 1845.
- Ackermann, *Observations sur l'action physiologique de quelques émétiques les plus employés*, Rostock, 1856.
- Laurent et Gerhardt, Sur deux dérivés de la morphine et de la narcotine (*Journ. de Chimie et de Phys.*, 1848, t. XXIV).
- Gee (S.), On the action of a new organic base apomorphia (*Tr. clin. Soc. Lond.*, 1869, p. 166).
- Gee (S.), Note upon apomorphia and chlorocodide (*St-Bartholom. hosp. Rep.*, Lond., 1869, V, p. 215).
- Mathiessen et Wrigt, *Proceedings of the Royal Society*, t. XVII et *Liebig's Annalen*, t. VII, 1870).
- Pierce (F. M.), Notes on apomorphia (*Brit. med. Journ.*, 1870, p. 204).
- Fonssagrives, *Revue trimestrielle de thérapeutique*, *Gaz. hebdomadaire*, 1871, p. 434.
- Siebert, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Apomorphins (*Arch. der Heilkunde*, 1871, XII, p. 522).
- Blaser (H.), Ueber die Haltbarkeit des Apomorphin-lösung (*Arch. d. Heilk.*, 1872, XIII, 272).
- Loeb (M.), Ueber den Gebrauch des Apomor hins als Brechmittel (*Berlin. klin. Wochenschrift*, 1872, p. 400).
- Mørz (A.), Beiträge zur praktischen Anwendung des salzauren Apomorphins (*Vierteljahrschr. f. d. prakt. Heilk.*, Prag., 1872, CXV, 76-84).
- Quehl (M.), *Ueber die physiologischen Wirkungen des Apomorphins*, Inaugural Dissertation, Halle, 1872.
- Riegel et Boehm (R.), Untersuchungen über die brechenrerregende Wirkung des Apomorphins (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1872, IX, p. 211).
- Von Ziolkowski (M.), *Beiträge zur Kenntniss der brechererregenden Wirkung des Apomorphin*, Greifswald, 1872.
- Von Gellhorn, Vorläufige Mittheilung über Apomorphin-Injectionen bei Geisteskranken (*Allgemein Zeitschrift für Psychiatrie*, 1873-74, XXX, p. 46).
- Feser, *Zeitschrift für praktische veteriärwissenschaften*, 1876-75, cité par Fröhner, *Lehrbuch der Arzneim.*, 1893.

1874

- Bordier, *Journal de thérapeutique*, 1874.
Bouchardat, *Annuaire de thérapeutique*, 1874.
Bourgeois (J. B. V.), *De l'apomorphine, recherches cliniques* (thèse de Paris, 1874).
Carville, Action vomitive de l'apomorphine (*Société de Biologie*, 1874, p. 250).
Chouppe (H.), Etude de l'apomorphine (*Gazette hebdom. de méd.*, 1874, XI, 777, 810).
Chouppe (H.), Notes sur le mode d'action de quelques substances vomitives, (*Société de Biologie*, 1874, p. 285).
Constantin Paul, *Répertoire de pharmacie*, 1874.
Coyne et Budin, Recherches expérimentales sur certains effets de l'apomorphine pendant l'anesthésie chloroformique (*C. R. de la Société de Biologie*, 1874, et *Gazette méd. de Paris*, 1874, p. 649).
David (C.), Note sur l'action physiologique de l'apomorphine (*C. R. Acad. des sciences*, 1874, p. 537).
Dujardin-Beaumetz, Note sur l'action thérapeutique de l'apomorphine (*Bulletin gén. de therap.*, 1874, p. 345).
Harnack (E.), Ueber die Wirkungen des Apomorphins am Säugthier und am Frosch (*Archiv. für experiment. Pathol. und. Pharmak.*, 1874, II, p. 254).
Huchard, *Union médicale*, 1874.
Jurasz, Apomorphin als Expectorans (*Centralbl. für die med. Wissenschaft.*, 1874, XII, p. 499).
Lépine, *Société de Biologie*, 1874.
Méhu, *Annuaire de pharmacie*, 1874.
Moeller, De l'apomorphine (*Bulletin de l'Acad. roy. de médecine de Belgique*, 1874, p. 749).
Oberlin, Note sur l'apomorphine (*Revue méd. de l'Est*, 1874, p. 98, et *Journ. de pharm. et de chimie*, 1875, p. 89).
Raymond, Emploi de l'Apomorphine comme vomitif (*Société de Biologie*, 27 juin 1874).
Routy (C. J.), *De l'emploi de l'apomorphine comme vomitif administré par injection hypodermique* (thèse de Paris, 1874).
Vulpian, Cours sur les vomitifs (*Journal de l'Ecole de médecine*, 1874).

De 1875 à 1880.

Brochin, De l'apomorphine (*Gazette des Hôpitaux*, 1875, p. 42).

Choupe (H.), Recherches expérimentales sur le mode d'action des vomitifs les plus employés (*Archives de physiologie*, 1875, p. 110).

David, Contribution à l'étude physiologique du chlorhydrate d'apomorphine (thèse inaugurale de Zurich, Lausanne 1875).

De Chabert (G.), De l'apomorphine, histoire et critique, in-4, Nancy, 1875).

Duncan (W. F.), The hypodermic use of apomorphia as an emetic in children (*Med. Recor.*, N.-York, 1875, p. 533).

Grasset, Médication vomitive (thèse d'agrégation, 1875).

Jurasz, Ueber die Wirkungen des salzsauren Apomorphins (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1875, XVI, p. 41).

Mancini (S.), L'apomorfina (*Raccoglitore med.*, 1875, p. 465).

Perriquet (A.), Accidents causés par l'apomorphine (*Journal de méd. et chirur. pratiques*, 1875, p. 260).

Prévost (J.-L.), Note relative à un cas de collapsus inquiétant produit par l'apomorphine (*Gazette hebdom. de méd.*, 1875, XXII, p. 20).

Tassinari, Sull'apomorfina (*Ann. univ. di med. e chirur.*, Milan, 1875, p. 385).

Challand et Rabow, Du chlorhydrate d'apomorphine et de ses applications spéciales à la psychiatrie (*Bull. de la Sociét. méd. de la Suisse romande*, 1876, X, p. 385).

Strohmayer, Ueber den therapeutischen Werth des Apomorphins (*Med. chirurg. Centralbl.*, 1876, p. 62).

Vallender, Des injections d'apomorphine comme préservatif des attaques d'épilepsie (*Bulletin de thérapeutique*, 1876, XCIII, p. 286).

Wertner (M.), Ueber Apomorphin als Expectorans (*Wien. med. Presse*, 1876, p. 269).

Tierno, Consideraciones fisiologicas sobre la apomorfina (*An. Soc. fisiol. escolar Madrid*, 1877, p. 97).

Verger, Apomorphine pour les corps étrangers dans l'œsophage (*Bulletin de thérapeutique*, 1877, XCV, p. 254).

Smith (W.), Case illustrating the effect of apomorphia (*Brit. med. Journ.*, 1878, p. 359).

Reichert (E.-T.), The physiological action of apomorphiæ hydrochloras (*Philadel. med. Times*, 1879-80, p. 109, 134, 161).

Valentin (G.), Eudiometrisch-Toxikologische Untersuchungen; Apomorphin (*Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak*, 1879, p. 399).

De 1880 à 1897.

Gubler (A.), *Leçons de thérapeutique*, publiées par le Dr F. Leblanc, 1 vol., Paris, 1880.

Beck (C.), Zur expectoris den Wirkung des Apomorphins (*Deutsche med. Wochen.*, Berlin, 1881, VII, 156).

Fonssagrives (J.-B.), *Traité de thérapeutique appliquée*, 2 vol., in-8°, Paris, 1881.

Kormann (E.), Anwendung des Apomorphinum hydrochl. crystallis. purissimum als expectorans (*Veröffentl. d. Gesellsch. f. Heilk*, 1881, 6).

Dabadie, De l'apomorphine thèse de Montpellier, 1882).

Péchohier (G.), Récit de mon empoisonnement par l'apomorphine en injections hypodermiques (*Bulletin gén. de Thérap.*, 1882, t. CII, p. 353).

Routh (A.), Bons effets de l'apomorphine dans les empoisonnements (*The Lancet*, décembre 1882).

Brown, Apomorphia a safe cert. and quek emetic (*Brit. med. Journ*, 1883, p. 907).

Gowers, *De l'épilepsie et autres maladies convulsives chroniques*, traduit par A. Carrier, Paris, 1883.

Poulton (B.), A note on Apomorphia (*Proc. South. Austral. Branch. Brit. Med. Assoc.*, 1883-84, p. 24).

Fonssagrives, *Principes de thérapeutique générale*, 1 vol., Paris, 1884.

Ungar, *Collapsus mortel par l'apomorphine*, d'après Binz, *Vorlesungen*, 1884, p. 801.

Weill, De l'apomorphine dans certains troubles nerveux (*Lyon médical*, 1884, t. XLVIII, p. 411).

Bergmeister et Ludwig, Ueber die anästhesirende Wirkung des Apomorphins (*Centralbl. f. d. ges. Therap.*, 1885, 193).

Laurencin (J.), Effets thérapeutiques du chlorhydrate d'apomorphine en injection hypodermique, dans l'hystéro-épilepsie (*Société des sciences méd. de Lyon*, 1885, XXIV, 140).

Stocquart, Le chlorhydrate d'apomorphine comme anesthésique local des muqueuses, applications aux affections externes de l'œil (*Arch. mensuelles de médecine et chirurgie prat.*, Bruxelles, 1886-87, 25, 81).

Stocquart, Le chlorhydrate d'apomorphine, application aux affections douloureuses de la muqueuse du tube digestif (*Arch. mens. de méd. et chirurg. prat.*, Bruxelles, 1886-87, 97).

- Stocquart, Chlorhydrate d'apomorphine comme expectorant (*Arch. mens. de méd. et chirurg. prat.*, Bruxelles, 1886-87, p. 145.)
- Lauder Brunton (T.), *Traité de pharmacologie, de thérapeutique et de matière médicale*, traduit par Deniau et Lauwers, 2 vol., Bruxelles, 1888.
- Brown, Is apomorphin a safe emetic (*Brit. med. Journ.*, 1889, 525).
- Dupuy (B.), *Alcaloïdes*, Paris, 1889, Rongier et Cie, 2 vol., *Apomorphine*, t. I, p. 196.
- Latimer, Is apomorphin a safe emetic (*Brit. med. Journ.*, 1889, 885).
- Petrescu, Sur l'action vomitive de l'apomorphine (*Bulletin gén. de Thérap.*, 1889, CXVII, p. 364)
- Stocquart, Emploi du chlorhydrate d'apomorphine comme antispasmodique (*Arch. mens. de méd. et chirurg. prat.*, Bruxelles 1889; p. 129-135).
- Stohkmann et Dott, *Nouveaux remèdes*, 1890, p. 166 et *Pharm. Journ. and. transact.*, 1890, 2 août, p. 18.
- Murrel, L'apomorphine et l'apocodéine comme expectorant dans la bronchite chronique (*Brit. med. J.*, 1891, 452).
- Fröhner (E.), (*Lehrbuch der Arzneimittlehre für Thierärzte* Stuttgart, 1893, F. Enke, *Apomorphin*, p. 172).
- Penzoldt (Fr.), *Traité de Pharmacologie clinique*, traduit par Heymans et de Lantsheere, Gand, 1893.
- Sabbatini, Metodo per sterilizzare e conservare le soluzioni di apomorphia; ricerche sperimentali (*Bull. d. scien. med. di Bologna*, 1893, p. 381).
- Boyer (J.) et Guinard (L.), De l'apomorphine. Quelques observations sur son emploi clinique, ses avantages et ses inconvénients (*Bulletin général de thérapeutique*, 1894, pp. 145, 204 e 258).
- Morris, Unusual effects of apomorphine (*N.-York. M. J.*; 1894, IX, 597).
- Balm (E.), The value of apomorphia as an antispasmodic (*Indian M. Rec.*, 1895, 7).
- Dhaussy, De l'action du chlorhydrate d'apomorphine sur le chimisme stomacal, Lille, 1895.
- Guinard (L.), Etude graphique de quelques modifications circulatoires et respiratoires qui précèdent, accompagnent et suivent le vomissement (*Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences*, Saint-Etienne, 11 août 1897).
- Guinard (L.), Différenciation physiologique des deux chlorhydrates d'apomorphine (*Congrès de l'Association pour l'avancement des sciences*, Saint-Etienne, 12 août 1897).

TABLE-SOMMAIRE DES MATIÈRES

La Morphine. — Historique de sa découverte, 1. — L'importance de la morphine justifie les nombreux travaux qu'elle a suscités, 2. — Il nous a semblé cependant qu'il y avait encore des questions à reprendre dans son étude, 2.

L'Apomorphine et ses sels. — Découverte et préparation de l'apomorphine, 3. — Caractères et formule de l'apomorphine, 4. — Des chlorhydrates d'apomorphine, 5. — Opinion de quelques auteurs sur l'importance qu'il peut y avoir à rechercher des sels d'apomorphine cristallisés, 5. — Avec Boyer nous avons insisté, pour distinguer les sels cristallisés des sels amorphes, 6. — Du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé; caractères du sel et de ses solutions, 7. — Du chlorhydrate d'apomorphine amorphe; caractères du sel et de ses solutions, 8. — Réactions chimiques différentielles des sels d'apomorphine comparées à celles de la morphine, 9.

Division de notre travail 12

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE GÉNÉRALE DES PRINCIPALES MANIFESTATIONS APPARENTES
PRODUITES PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE
CHEZ LES ANIMAUX DES DIFFÉRENTES ESPÈCES.

PREMIÈRE SECTION. Morphine 17

L'action principale de la morphine n'est pas la même chez tous les animaux, 17. — Classification des alcaloïdes de l'opium, par Cl. Bernard, 18. — La morphine n'est pas un hypnotique pour tous les animaux et, pour certaines espèces, elle n'est même pas un poison du cerveau, 20. — Notre classification des espèces animales, d'après les manifestations du morphinisme, 21.

CHAPITRE PREMIER. — MANIFESTATIONS APPARENTES DU MORPHINISME CHEZ LE CHIEN 22

Symptômes et caractères du sommeil morphinique chez le chien, 22. — Effets des doses fortes de morphine, chez le chien; expérience s'y rapportant, 25. — Manifestations toxiques de la morphine chez le chien; action convulsivante, 29. — La morphine chez les jeunes chiens, 31.

CHAPITRE II. — MANIFESTATIONS APPARENTES DU MORPHINISME CHEZ LES ANIMAUX NON NARCOTISÉS 35

Quelques auteurs ont déjà parlé de l'action excitante de la morphine, pour certaines espèces, notamment pour le pigeon, le cheval et le bœuf, 35. — Nous avons repris ces recherches, vérifié l'exactitude du fait et généralisé les conclusions, 36.

- I. *Effets apparents du morphinisme chez les solipèdes*, 37. — Description des effets produits par les différentes doses de morphine, chez le cheval; pas de sommeil, 37. — Expérience se rapportant à l'action de la morphine, chez un cheval très nerveux, 40. — La morphine chez l'âne, 41.
- II. *Effets apparents du morphinisme chez les bovins*, 42. — Description des effets de la morphine, aux différentes doses, chez le bœuf, 43. — Détail d'une expérience, 45. — Chez les vaches âgées et affaiblies, la morphine peut produire des accidents secondaires excessivement graves, 46. — Nature et cause de ces accidents, 48.
- III. *Effets apparents de la morphine chez le chat*, 50. — Le chat n'est pas endormi par la morphine; description des manifestations excitantes produites, chez lui, par les différentes doses, 50. — Action toxique et phase convulsivante de la morphine chez le chat, 54.
- IV. *Manifestations du morphinisme chez le porc*, 55. — Les porcs ne sont pas endormis par la morphine et résistent assez bien à son action toxique, 55. — Expériences détaillées, se rapportant à la morphinisation du porc, 55. — Description synthétique du morphinisme aigu, chez le porc, 58.
- V. *Effets apparents de la morphine chez les sujets de l'espèce caprine*, 61. — Les caprins se distinguent des autres animaux par l'absence de modifications cérébrales apparentes et par leur résistance remarquable aux doses fortes de morphine, 61. — Description des effets de la morphine, chez la chèvre, aux doses faibles, moyennes, et mortelles, 61. — La morphine chez le mouton, 64.

VI. *Résumé et comparaison des résultats contenus dans notre étude du morphinisme des principaux mammifères domestiques*, 65. — Parallèle sommaire entre les espèces endormies et celles qui ne le sont pas, 65. — La résistance des jeunes animaux à la morphine est inverse dans les espèces narcotisées et non narcotisées, 66. — Comparaison de la résistance des animaux aux doses toxiques de morphine, 68. — Impressionnabilité particulière des solipèdes, 69. — Rapports entre le poids des différentes parties des centres nerveux et les doses toxiques de morphine ; constatations que ces rapports permettent de faire, 70.

DEUXIÈME SECTION. Apomorphine 73

CHAPITRE PREMIER. — LES PROPRIÉTÉS ESSENTIELLES DE L'APOMORPHINE ET LEUR UTILISATION EN PRATIQUE 73

Introduction puis abandon de l'apomorphine, en thérapeutique, 73. — Opinion de quelques expérimentateurs et thérapeutes, relativement aux propriétés générales de l'apomorphine, 76. — Dans les propriétés multiples reconnues à l'apomorphine, on peut trouver deux caractères essentiels : 1^o des phénomènes d'excitation ; 2^o des phénomènes de dépression, 81. — Explications diverses, et parfois contradictoires, des effets attribués à l'apomorphine par les auteurs qui nous ont précédés, 82. — Nos recherches de pharmacodynamie comparée nous ont conduit à distinguer les effets du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé de ceux du chlorhydrate amorphe, 83. — Chimiquement, il est impossible de dire, *exactement*, en quoi les formules des deux sels d'apomorphine diffèrent l'une de l'autre, 85.

CHAPITRE II. — EFFETS DES DEUX CHLORHYDRATES D'APOMORPHINE CHEZ LE CHIEN. 87

Constatations de Feser, 87.

I. *Exposé de nos expériences sur le chlorhydrate d'apomorphine cristallisé, injecté dans les veines du chien*, 88. — Résumé sommaire des faits qui ressortent des six expériences décrites, 95.

II. *Exposé de nos expériences sur le chlorhydrate d'apomorphine amorphe, injecté dans une veine*, 97. — Résumé sommaire des faits qui ressortent des sept expériences rapportées, 103.

III. *Différenciations des effets du chlorhydrate cristallisé et du chlorhydrate amorphe, par l'étude graphique de certaines*

modifications circulatoires et respiratoires, 105. — Description, avec graphiques, de quatre expériences sur le sel cristallisé et de trois expériences sur le sel amorphe, 105 à 127.

IV. *Comparaison sommaire des deux sels d'apomorphine, d'après les expériences ci-devant rapportées*, 127.

V. *Opposition des effets du chlorhydrate d'apomorphine cristallisé et du chlorhydrate amorphe. Antagonisme partiel de ces deux sels*, 131. — Description détaillée, avec graphiques, d'expériences où les deux sels d'apomorphine ont été injectés, successivement, dans la veine du chien, 132 à 145.

CHAPITRE III. — DÉTERMINATION DE L'ÉQUIVALENT TOXIQUE EXPÉRIMENTAL DES SELS D'APO-MORPHINE ET DE LA MORPHINE. 147

I. *Essais de toxicité chez le lapin*, 148. — Moyenne des chiffres obtenus dans les expériences rapportées, 152.

II. *Essais chez le chien*, 152. — Moyenne des chiffres que nous avons obtenus, chez le chien, leur comparaison avec ceux fournis par le lapin, 157.

CHAPITRE IV. — MODIFICATIONS DES PROPRIÉTÉS DES SELS D'APO-MORPHINE, PAR LEUR MÉLANGE EN DIVERSES PROPORTIONS. 158

Description, avec graphiques, de trois expériences où l'injection veineuse du mélange des deux sels d'apomorphine a confirmé leurs effets antagonistes physiologiques, 158. — Équivalent toxique du mélange à parties égales des deux apomorphines, 169. — Essais chez le lapin, 169. — Essais chez le chien, montrant que, dans cette espèce, l'antagonisme *toxique* des deux sels n'existe pas, 172.

CHAPITRE V. — INFLUENCES QUI PEUVENT MODIFIER LES EFFETS DES SELS D'APO-MORPHINE CHEZ LE CHIEN. 174

I. *Influence de la qualité du sel d'apomorphine*, 176. — Les sels d'apomorphine, notamment les sels amorphes, sont très variables, comme qualité ; on peut le constater à l'examen de leurs réactions physico-chimiques et de leurs actions physiologiques, 177.

II. *Influence du vieillissement des solutions d'apomorphine sur leurs propriétés pharmacodynamiques*, 179. — La coloration foncée que prennent les solutions d'apomorphine, en vieillissant, a beaucoup préoccupé les thérapeutes, qui d'ailleurs l'ont diversement interprétée, au point de vue de la conservation des qualités du médicament, 179. — Expériences

que nous avons pu faire, pour vérifier l'influence du vieillissement sur des solutions d'apomorphine, 181.

III. *Détermination de l'équivalent toxique des solutions anciennes d'apomorphine chez le lapin*, 186. — Nos expériences démontrent, en somme, qu'une solution ancienne d'un sel d'apomorphine garde ses caractères essentiels, mais s'atténue dans son activité.

IV. *Influence de la voie d'introduction sur les effets produits par les sels d'apomorphine*, 190. — En règle générale, les injections veineuses ne doivent pas être considérées comme donnant toujours les effets purs des médicaments, 190. — L'influence de la voie d'introduction est capitale, dans la production des effets du chlorhydrate d'apomorphine amorphe, 192. — Série d'expériences démontrant que, si les effets du sel cristallisé ne varient pas, que l'introduction soit faite dans le tissu conjonctif ou dans une veine, il n'en est pas de même quand il s'agit du sel amorphe, 194 à 203. — Résumé des faits obtenus dans ces expériences, 203. — Vérification graphique des mêmes faits, 204. — A propos de l'absorption des sels d'apomorphine par la voie rectale, 209.

V. *Influence du mode d'administration et des doses d'apomorphine sur les effets obtenus*, 215.

VI. *Influence du réactif animal sur les caractères et la gravité des mêmes effets*, 216.

VII. *Influence de certaines conditions extérieures, susceptibles de modifier la réceptivité et l'impressionnabilité des sujets*, 219. — Les excitations extérieures exagèrent les effets de l'apomorphine cristallisée, 220. — Influence favorisante de la température sur les effets des sels d'apomorphine, 221. — Expériences le démontrant, 222.

CHAPITRE VI. — ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DE L'APOMORPHINE CHEZ LES ANIMAUX AUTRES QUE LE CHIEN. 226

I. *Effets apparents de l'apomorphine chez les solipèdes*, 226. — Description de ces effets, d'après Fröhner et d'après nos expériences personnelles, 226 à 229.

II. *L'apomorphine chez le bœuf*, 229.

III. *L'apomorphine chez le porc*, 230. — L'apomorphine ne fait pas vomir le porc, 231. — Expériences se rapportant aux effets apparents du morphinisme chez le porc, 231.

IV. *L'apomorphine chez le chat*, 232. — Expériences démontrant que l'injection veineuse d'apomorphine a, chez le chat, les mêmes conséquences que chez le chien, 233. — Il est

curieux de remarquer que la morphine, en injection veineuse, ne réalise pas chez le chat, les mêmes effets déprimants de l'apomorphine amorphe, 234.

- V. *L'apomorphine chez les animaux de l'espèce caprine*, 234. — Comme chez le chien et chez le chat, les sels amorphes, introduits dans une veine, sont déprimants nervins pour les chèvres, 238. — *L'apomorphine chez le lapin, le cobaye, le rat, la poule, le canard, le moineau et le pigeon*, 239.

DEUXIÈME PARTIE

MODIFICATIONS ORGANIQUES ET FONCTIONNELLES PRODUITES PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE

CHAPITRE PREMIER. — ETAT NAUSÉUX ET VOMISSEMENTS PROVOQUÉS PAR LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE 241

- I. *Action nauséuse de la morphine, dans les différentes espèces*, 241. — *Action nauséuse de l'apomorphine dans les différentes espèces*, 243.
- II. *Mécanisme du vomissement produit par la morphine et l'apomorphine*, 243. — Opinion des auteurs et des expérimentateurs sur cette question, 246.
- III. *Influence de l'état de vacuité ou de plénitude de l'estomac sur les vomissements morphiniques et apomorphiniques*, 251. — Nos expériences démontrent que cette influence est secondaire, 252.
- IV. *Influence de l'excitation périphérique sur les voies sensitive stomacales*, 254. — Nos expériences démontrent que l'ablation de l'estomac et la section des vagues n'empêchent pas les vomissements de la morphine et de l'apomorphine, 255.
- V. *Influence des doses de morphine et d'apomorphine sur le vomissement*, 259. — Nos expériences démontrent que Chouppe et Harnack avaient raison de dire que les vomissements, dus aux doses élevées, sont moins nombreux, moins prolongés qu'avec les doses moyennes, 267. — Les doses très fortes d'apomorphine peuvent ne plus être vomitives, 267.
- VI. *Influence d'une médication préalable ou simultanée, sur les effets vomitifs de la morphine et de l'apomorphine*, 270. — Expériences démontrant que les anesthésiques diffusibles, le chloral, et surtout la morphine entravent l'action nauséuse de l'apomorphine, 277. — Action de l'atropine

sur les effets nauséux de la morphine et de l'apomorphine, 280.

- VII. *Expériences relatives à l'influence empêchante de l'asphyxie et de l'intoxication carbonique, sur les effets vomitifs de l'apomorphine*, 283. — Comparaison entre l'apomorphine cristallisée et l'apomorphine amorphe, au point de vue de leur activité vomitive, 288.

CHAPITRE II. — ETUDE DE QUELQUES MODIFICATIONS CIRCULATOIRES
ET RESPIRATOIRES QUI PRÉCÈDENT, ACCOMPAGNENT ET SUIVENT
LE VOMISSEMENT 290

- I. *Opinion de quelques auteurs*, 290.
II. Série d'expériences, avec graphiques, sur les modifications qui accompagnent les vomissements des vomitifs centraux, 294.
III. Série d'expériences, avec graphiques, sur les modifications qui accompagnent les vomissements produits par les vomitifs réflexes, 317. — Résumé et synthèse des principaux faits qui ressortent des expériences précédentes, 334.

CHAPITRE III. — ACTION DE LA MORPHINE SUR LE CŒUR ET L'APPAREIL CIRCULATOIRE 339

- I. *Quelques mots sur les hypothèses ou les faits déjà indiqués avant nous*, 339.
II. *Renforcement de l'énergie du cœur par la morphine*, 348. — La morphine augmente l'énergie des contractions cardiaques chez les animaux qu'elle ne narcotise pas, 350. — Renforcement du cœur chez les animaux narcotisés, 359.
III. *Modifications du rythme des actions cardiaques*, 370. — Sous l'influence de la morphine, le nombre des contractions cardiaques est modifié, 370. — Intermittences cardiaques produites par la morphine, chez le chien, 371. — Rythme couplé des pulsations sphymographiques, chez la chèvre, 383.
IV. *Modifications de la pression artérielle pendant la morphinisation*, 388. — Modifications de la pression, chez les animaux narcotisés, 389. — Expériences faites chez le chien, par administration de la morphine, à doses variables, et par voie hypodermique ou veineuse, 390. — Résumé des faits qui ressortent des expériences précédentes, 412. — Modifications de la pression, chez les animaux que la morphine n'endort pas, 413. — Etat de la pression chez le cheval, 414. — Etat de la pression chez le bœuf, 420. — Etat de la pression chez les caprins, 421. — Etat de la pression chez le porc, 429. — Conclusions qui ressortent des expériences faites en vu

de se renseigner, sur les modifications de pression que produit la morphine chez les animaux, 433.

V. *Modifications de la vitesse du courant sanguin pendant l'action de la morphine*, 433. — Expériences de Stcherbak chez le chien, 434. — Nos expériences hémodynamographiques chez le chien, 439, et leurs conclusions, 443 — Expériences hémodynamographiques chez le cheval, 445. — Conclusions générales à tirer de cette étude des modifications circulatoires, produites par la morphine, 448.

VI. *Mécanisme physiologique des actions de la morphine sur le cœur et l'appareil circulatoire*, 449. — Mécanisme du renforcement de l'énergie des contractions; il paraît surtout dépendre d'actions périphériques, 449 à 457. — Causes des modifications du rythme des contractions cardiaques; influence du pneumogastrique et modifications des centres modérateurs et accélérateurs : 1° chez les animaux non endormis, 457; 2° chez le chien, 467. — Mécanisme des modifications vasculaires et circulatoires, 478.

VII. *Résumé sommaire des actions cardio-vasculaires de la morphine, d'après les expériences et les faits précédents*, 482.

CHAPITRE IV. — MODIFICATIONS DE LA RESPIRATION, DES ÉCHANGES GAZEUX ET DE LA TEMPÉRATURE, PENDANT L'ACTION DE LA MORPHINE 488

I. *Modifications du rythme de la respiration*, 488. — Causes du ralentissement respiratoire produit par la morphine, 490. Il faut admettre la double influence du médicament sur l'activité cérébrale et sur les centres respiratoires, 492. — Expériences chez des pigeons acérébrés, 494. — Conclusions de ces recherches, 497.

II. *Modifications des échanges gazeux, pendant le sommeil morphinique*, 499. — Manuel opératoire et moyens d'études, 500. — Description de l'appareil de M. Chauveau, pour l'extraction des gaz du sang, 501. — A. Analyses des gaz d'expiration, 505. — B. Analyse des gaz du sang, 508. — C. Interprétation de nos analyses et comparaison des faits qu'elles démontrent, 518. — Pendant le sommeil morphinique, l'animal emprunte moins d'oxygène à l'atmosphère et exhale moins d'acide carbonique; en même temps, dans le sang, il y a toujours augmentation de l'acide carbonique et, le plus souvent, diminution de l'oxygène, 518 et 522. — Les modifications des gaz du sang paraissent liées à l'insuffisance des échanges pulmonaires, 525.

III. *Quelques mots sur les modifications de la température, pendant le sommeil de la morphine*, 529. — Expérience sur la marche de l'abaissement et du relèvement thermiques, consécutifs à une injection de morphine, 530. — Les causes du refroidissement de la narcose, 535.

CHAPITRE V. — INFLUENCE DE LA MORPHINE ET DE L'APOMORPHINE SUR LES SÉCRÉTIONS. 538

Résumé des constatations que nous avons faites chez les animaux soumis à l'action de la morphine, 539. — Mécanisme des actions sécrétoires de la morphine, 540. — Il s'agit d'actions nerveuses centrales, 542. — Modifications sécrétoires produites par l'apomorphine, 546 ; étude de leur mécanisme 548.

CHAPITRE VI. — ACTION DE LA MORPHINE ET DE L'APOMORPHINE SUR LE PÉRISTALTISME INTESTINAL. 550

Opinion de quelques auteurs sur cette action, 551. — Expériences sur la possibilité des actions musculaires directes de la morphine et de l'apomorphine, 555.

CHAPITRE VII. — RECHERCHES SUR QUELQUES POINTS RELATIFS AUX ACTIONS DE LA MORPHINE SUR LES CENTRES NERVEUX. . . 563

Action de la morphine sur le système nerveux des animaux des différentes espèces, 565. — Les électivités cérébrales de ce médicament paraissent manquer chez les caprins, 566. — De l'ivresse et de l'excitation de la morphine, chez les animaux qu'elle n'endort pas, 570. — Comment la morphine peut produire le calme sans narcotiser, 571. — Comparaison des effets de la morphine chez des animaux acérébrés et chez des sujets normaux, 573. — Expériences chez le pigeon, 574, chez le lapin, 581, chez le cobaye, 583, et chez la grenouille, 585. — Action convulsivante de la morphine, 588. — Chez les mammifères l'action convulsivante paraît provenir d'excitations sur les centres bulbaires, 592, tandis que, chez la grenouille, la moelle est primitivement touchée, 599. — Les électivités nerveuses centrales de la morphine, 604.

CHAPITRE VIII. — LE SOMMEIL DE LA MORPHINE 609

Indépendance des actions narcotiques et des modifications circulatoires, 612. — Modifications des éléments nerveux par la morphine, 621. — Essai d'application de la théorie histologique du sommeil à la narcose morphinique, 625.

CHAPITRE IX. — RECHERCHES SUR QUELQUES POINTS RELATIFS AUX
ACTIONS DE L'APOMORPHINE SUR LE SYSTÈME NERVEUX. 630.

Effets convulsivants de l'apomorphine et leur origine bulbaire, 632. — Action de l'apomorphine sur les éléments périphériques ; essais d'anesthésie locale, 633. — Résumé des expériences que nous avons faites sur les actions locales de l'apomorphine, 640.

CHAPITRE X. — LA MORPHINE ET L'APOMORPHINE 645

I. *Les électivités comparées et les actions de la morphine et de l'apomorphine*, 645. — Les effets dépressifs nervins et le collapsus, que produit l'introduction de l'apomorphine amorphe dans une veine, ne s'observent pas avec la morphine, 653. — Opposition des effets de la morphine et de l'apomorphine cristallisée, 655. — Les apomorphines favorisent l'action des anesthésiques, 658.

II. *Effets produits, chez le chien, par l'association de la morphine aux apomorphines*, 659.

III *Toxicité des mélanges de morphine et d'apomorphines*, 666. — Résumé de ces expériences, 668.

IV. *Effets produits chez le chat, le mouton, la chèvre et le bœuf, par l'association de la morphine aux apomorphines*, 671.

V. *Résumé des faits essentiels qui ressortent des expériences comparatives précédentes*. — Ce que pourrait être l'apomorphine amorphe, par rapport à la morphine et à l'apomorphine cristallisée, 677.

CONCLUSIONS 681

